

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**MODELO PREDICTIVO PARA LA RECIDIVA BIOQUÍMICA  
EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA  
LOCALIZADO TRATADOS CON PROSTATECTOMÍA  
RADICAL EN MONOTERAPIA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Roberto Molina Escudero**

**Madrid, 2013**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**MODELO PREDICTIVO PARA LA RECIDIVA  
BIOQUÍMICA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE  
PRÓSTATA LOCALIZADO TRATADOS CON  
PROSTATECTOMÍA RADICAL EN MONOTERAPIA**

**TESIS DOCTORAL**

**ROBERTO MOLINA ESCUDERO**



*A mis padres M<sup>a</sup> Ángeles y Miguel Ángel, mi ejemplo y guía en la vida*

*A mi hermano Alejandro, mi mayor orgullo*

*A mis abuelos, por su ilusión en mí*

*“Ser feliz no es hacer lo que uno quiere, sino querer lo que uno hace”*

*J.P. Sartre*



## **AGRADECIMIENTOS:**

Al Dr. Felipe Herranz Amo, a quien debo la posibilidad de realizar esta obra. Sin su trabajo, dedicación e interés esta tesis nunca habría pasado de ser un sueño a convertirse en una realidad. Es un privilegio la ilusión, confianza y cariño depositados en mí por parte del que siempre considerare mi maestro, ejemplo y amigo.

Al Dr. Carlos Hernández, jefe del servicio de urología del Hospital Gregorio Marañón, y a todos los adjuntos, por su dedicación y buen hacer profesional, responsables de mi formación como especialista.

A mis compañeros de residencia del Hospital Gregorio Marañón por sus enseñanzas, amistad y apoyo durante estos cinco años.

Al Dr. Juan Ignacio Monzó, el espejo en el que siempre me miré durante mi formación y estímulo para la realización de esta tesis.

Al Dr. Álvaro Páez, jefe de servicio de urología del Hospital de Fuenlabrada por el cariño y confianza depositados en mí, favoreciendo mi crecimiento y desarrollo profesional.

A mis compañeros del servicio de Urología del Hospital de Fuenlabrada: Luis Crespo, David Rendón, Manuel Álvarez, Emilio Ripalda, Alejandra Egui, Rommel Alarcón, Luis Aguilar, Natalia González, Monsterrat Dorado, Laura Redón y Ernesto

Fernández por recibirme con los brazos abiertos, darme su amistad y permitirme crecer como persona y urólogo.

A mis amigos Antonio Hernández, Beatriz Fernández, Jose Ramón Salazar Rocha, Enrique Fernández, Gonzalo Suardiaz, Narciso Figueroa, Isabel Pingarrón y Marta Pérez por siempre estar a mi lado en los buenos y malos momentos, no fallarme nunca y siempre estar dispuestos a darme lo mejor de ellos mismos.

A mis amigos del Pedro Maseres, Antonio Trillo, Alberto Ganuza, Jose Alberto Villaescusa, Guillermo Pérez, Luis Mengotti, Ángel Hernández y Jorge Luque por su amistad, confianza y apoyo continuo durante tantos años.

A mis compañeros de promoción durante la residencia: Teresa Sánchez, María Vila, Celia Camarero y Pablo Sanz por la amistad y momentos vividos durante nuestro periodo de formación.

A mis abuelos M<sup>a</sup> Ángeles, Roberto y M<sup>a</sup> Luz, quienes me enseñaron el valor del trabajo y del sacrificio, siempre han dado todo por mí y están siempre en mis pensamientos.

A mis padres M<sup>a</sup> Ángeles y Miguel Ángel, y mi hermano Alejandro, por iluminar mi alma cuando lo he necesitado, por darme su fuerza, cariño y apoyo de forma constante. Su fe en mí es el motor de mi espíritu.

## **INDICE:**

<b>1. INTRODUCCIÓN:</b>	<b>Página 1</b>
1.1. Epidemiología:	Página 3
1.1.1. Incidencia:	Página 3
1.1.2. Mortalidad :	Página 8
1.1.3. Factores de riesgo:	Página 13
1.2. Histopatología:	Página 18
1.2.1. Adenocarcinoma:	Página 18
1.2.2. Subtipos de adenocarcinoma:	Página 21
1.2.3. Lesiones preneoplásicas :	Página 23
1.3. Estrategias de Prevención:	Página 25
1.3.1. Compuestos con actividad antiandrogénica:	Página 26
1.3.2. Compuestos con actividad antiestrogénica:	Página 27
1.3.3. Agentes antioxidantes:	Página 28
1.4. Diagnóstico:	Página 29
1.4.1. Tacto rectal:	Página 29
1.4.2. Antígeno específico prostático:	Página 32
1.4.3. Ecografía transrectal:	Página 38
1.4.4. Biopsia de próstata:	Página 45
1.5. Diagnóstico Precoz:	Página 56
1.6. Estadificación del cáncer de próstata:	Página 59
1.6.1. Estadificación T:	Página 60
1.6.2. Estadificación N:	Página 65
1.6.3. Estadificación M:	Página 66
1.6.4. Recomendaciones sobre la estadificación del cáncer de próstata según las EAU Guidelines:	Página 68
1.7. Clasificación por grupos de riesgo de recidiva:	Página 69
1.8. Tratamiento quirúrgico:	Página 75
1.8.1. Prostatectomía radical:	Página 75
1.8.2. Indicaciones, extensión y beneficio terapéutico de la linfadenectomía:	Página 97



1.8.3. Recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre la prostatectomía:	Página 102
1.9. Recidiva Bioquímica (RB):	Página 103
1.9.1. Definición:	Página 104
1.9.2. Criterios de RB después de Prostatectomía según las Guías Clínicas:	Página 107
1.9.3. Factores Pronósticos de RB:	Página 108
1.9.4. Modelos Predictivos de RB:	Página 108
1.9.5. Manejo de la RB según las Guías de Práctica Clínica:	Página 109
1.9.6. Resultados del Tratamiento de Rescate de la RB:	Página 110
<b>2. JUSTIFICACIÓN:</b>	<b>Página 113</b>
<b>3. OBJETIVOS:</b>	<b>Página 117</b>
3.1. Objetivo principal:	Página 119
3.2. Objetivos secundarios:	Página 119
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO:</b>	<b>Página 121</b>
4.1. Pacientes:	Página 123
4.2. Técnica quirúrgica y seguimiento:	Página 123
4.3. Variables recogidas:	Página 124
4.4. Confidencialidad de los datos:	Página 126
4.5. Actualización de la base de datos:	Página 126
4.6. Análisis estadístico:	Página 126
4.7. Utilidad y aplicabilidad de los resultados:	Página 128
<b>5. RESULTADOS:</b>	<b>Página 131</b>
5.1. Análisis de la muestra:	Página 133
5.2. Características clínicas:	Página 133
5.3. Características patológicas:	Página 136
5.4. Relación entre las características clínicas y patológicas:	Página 138
5.4.1. Relación entre el score de Gleason (SG) de la biopsia y el de la prostatectomía:	Página 138
5.4.2. Relación entre el estadio clínico (cT) y el estadio patológico (pT):	Página 139

5.5. Tiempo de seguimiento de la serie:	Página 140
5.6. Incidencia de la recidiva bioquímica:	Página 140
5.7. Relación de las características clínicas	
con la supervivencia libre de recidiva bioquímica:	Página 143
5.7.1. Relación entre el PSA y la supervivencia	
libre de recidiva bioquímica:	Página 143
5.7.2. Relación entre el score de Gleason	
y la supervivencia libre de recidiva bioquímica:	Página 144
5.7.3. Relación entre el estadio clínico	
y la supervivencia libre de recidiva bioquímica:	Página 146
5.7.4. Relación entre los grupos de riesgo	
de D'Amico y la supervivencia libre de recidiva bioquímica:	Página 147
5.8. Análisis univariante y multivariante	
de las variables clínicas en relación con la recidiva bioquímica:	Página 149
5.9. Desarrollo del modelo predictivo para el cálculo de la	
probabilidad de recidiva bioquímica con las variables clínicas:	Página 150
5.10. Validación del modelo predictivo:	Página 151
5.10.1 Discriminación:	Página 151
5.10.2 Calibración:	Página 151
5.11. Relación de las características patológicas	
con la supervivencia libre de recidiva bioquímica:	Página 154
5.11.1. Relación entre el score de Gleason	
y la supervivencia libre de recidiva bioquímica:	Página 154
5.11.2. Relación entre la invasión capsular	
y la supervivencia libre de recidiva bioquímica:	Página 156
5.11.3. Relación entre el estadio patológico	
y la supervivencia libre de recidiva bioquímica:	Página 157
5.11.4. Relación entre el estado del margen quirúrgico	
de resección y la supervivencia libre de recidiva bioquímica:	Página 159
5.11.5. Relación entre la invasión perineural	
y la supervivencia libre de recidiva bioquímica:	Página 160

5.11.6. Relación entre el estado de los ganglios linfáticos (pN) y la supervivencia libre de recidiva bioquímica:	Página 162
5.12. Análisis univariante y multivariante de las variables patológicas en relación con la RB:	Página 163
5.13. Desarrollo del modelo predictivo para el cálculo de la probabilidad de RB con las variables patológicas:	Página 166
5.14. Validación del modelo predictivo:	Página 167
5.14.1. Calibración:	Página 167
5.14.2. Discriminación:	Página 167
5.15. Utilidad y aplicabilidad de los resultados:	Página 169
5.15.1. Estimación preprostectomía:	Página 170
5.15.2. Estimación postprostectomía:	Página 171
5.16. Comparación de los resultados de nuestro modelo con los Grupos de riesgo de D'Amico y el nomograma del MSKCC:	Página 171
5.16.1. Comparación preprostectomía:	Página 171
5.16.2. Comparación postprostectomía:	Página 174
<b>6. DISCUSIÓN:</b>	<b>Página 177</b>
6.1. Variables clínicas:	Página 179
6.2. Variables patológicas:	Página 182
6.3. Relación entre las características clínicas y patológicas:	Página 184
6.3.1. Correlación entre el SG de la biopsia y prostectomía:	Página 184
6.3.2. Correlación entre el estadio clínico y patológico:	Página 187
6.4. Características de la recidiva bioquímica:	Página 188
6.5. Factores predictores de recidiva bioquímica:	Página 191
6.5.1. Factores prequirúrgicos:	Página 191
6.5.2. Factores postquirúrgicos:	Página 195
6.6. Modelos predictivos sobre variables clínicas:	Página 201
6.7. Modelos predictivos sobre variables patológicas:	Página 204
6.8. Limitaciones del trabajo:	Página 207
<b>7. CONCLUSIONES:</b>	<b>Página 209</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA:</b>	<b>Página 213</b>

## **ABREVIATURAS:**

AUA – American Urological Association.

CP – Cáncer de próstata.

EAU – European Association of Urology.

GO – Gammagrafía ósea.

GPC – Guía de práctica clínica.

LFD – Linfadenectomía.

NCCN – National Comprehensive Cancer Network.

NE – Nivel de Evidencia.

PET-TAC – Tomografía por emisión de positrones.

PR – Prostatectomía radical.

PSA – Antígeno específico de la próstata.

PSADT – Tiempo de duplicación de PSA.

PSAv – Velocidad de PSA.

RB – Recidiva bioquímica.

SG – Score Gleason

SLE – Supervivencia libre de enfermedad.

TAC – Tomografía axial computarizada.



## **1 – INTRODUCCIÓN.**



## **1.1 EPIDEMIOLOGIA**

### **1.1.1 INCIDENCIA**

La incidencia de Cáncer de Próstata (CP) ha pasado por 5 fases bien diferenciadas desde 1975, cuando la vigilancia poblacional de este cáncer se inicio:

- Entre 1975-1988: la incidencia aumentó 2,6% al año.
- Entre 1989- 1992: la incidencia aumentó 16,5 % al año.
- Ente 1993- 1995: la incidencia disminuyó 11,7% al año.
- Entre 1996- 2000: la incidencia se estabilizó.
- Entre 2001- 2007: la incidencia disminuyó un 2,6 % al año<sup>1</sup>.

Los cambios en la incidencia del CP observado en los últimos 30 años, pueden explicarse en gran medida por los cambios realizados en la detección del CP, y más específicamente desde la introducción del PSA como método de *screening*. El uso del PSA como herramienta en el despistaje de CP se incremento a finales de la década de los ochenta, resultando en un aumento en la tasa de incidencia de CP la cual llego a su punto más alto en 1992. La rápida disminución que se observó en la incidencia de CP en los años siguiente (1993-1995) se debió a la disminución en el número de pacientes que se realizaron el primer PSA. La disminución en la tasa de incidencia observada en los últimos años es evidente entre varones mayores a 65 años de edad, pero no en hombres más jóvenes, pero los factores causantes de esta disminución están menos claros<sup>2,3</sup>.



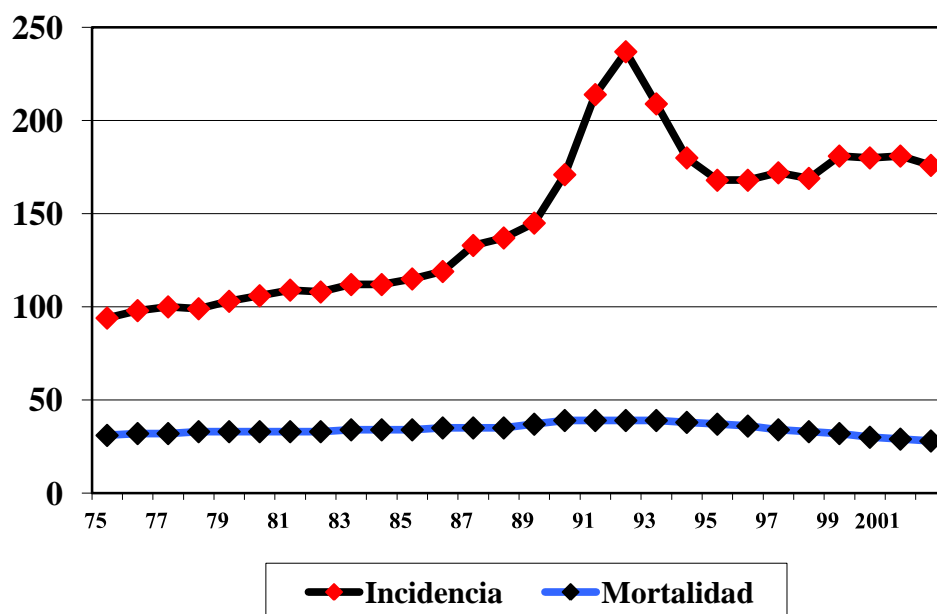


Figura 1. Evolución global de la incidencia y la mortalidad del cáncer de próstata en USA en el periodo 1975-2002. Construidos con datos del SEER<sup>4</sup>

La tasa de incidencia de CP en el año 2002 fue de 161,2 casos x 100.000 hombres para todas las razas (blancos: 151,5; negros: 234,1; hispanos: 135,1; asiáticos: 84 e indios: 74,2). Al ajustar a la población estándar mundial se obtiene una incidencia de 117,7 casos x 100.000 hombres (115 para la raza blanca y 188,7 para la negra)<sup>5</sup>.

La estimación de la tasa de incidencia de CP en la Unión Europea para 2006 ajustada a la población estándar europea fue de 86,7 casos x 100.000 hab. y ajustada a la población estándar mundial fue de 42,61 casos x 100.000 hab. El país con la mayor incidencia fue Irlanda (182) y con la menor Moldavia (18,7)<sup>6</sup>. En España se ha estimado una incidencia de 77,2. Los datos de toda la Unión Europea se detallan en la tabla I.

No existen muchos datos para poder predecir cómo está evolucionando la incidencia del CP en Europa. La ENCR estimó la incidencia ajustada a la

población estándar europea de CP de la Unión Europea para los años 1990, 1995, 1997 y 1998 en 46,1, 55,5, 69,21 y 67,55 casos x 100.000 habitantes, respectivamente. Estas tasas parecen demostrar que después de un ascenso estamos entrando en un periodo de estabilización <sup>5</sup>.

Los últimos datos presentados por la ENCR estiman que en el año 2006 se diagnosticaron 3.191.600 casos de cáncer en los 25 países pertenecientes a la Unión Europea. De ellos, 301.500 fueron casos de CP, lo que supone una incidencia del 24,1%, cifra inferior al 33% presentada en USA, pero que demuestra el ascenso del CP en la lista de los tumores más frecuentes en varones en Europa<sup>6</sup>

En 2006, la tasa de incidencia bruta estimada en España es de 77,2 casos/100.000 habitantes<sup>6</sup>. Según un informe del registro de tumores de Navarra<sup>7</sup>, la estimación de la incidencia ajustada a la población estándar europea para España durante el periodo 1997-2006 es de 56,29 casos/100.000 habitantes., diagnosticándose 13.212 (IC 95%: 6.245 – 24.524) nuevos casos al año.

En España no existe un registro central de tumores que unifique los distintos registros existentes. Además no es posible conseguir los datos de algunos de los registros locales. En la Comunidad de Madrid <sup>8</sup> y en la de Andalucía<sup>9</sup> se han llevado a cabo dos exhaustivos estudios sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad en estas regiones. En el primero, realizado por Herranz y cols, se obtuvo una tasa de incidencia bruta, ajustada a la población española de 1998, a la población estándar europea y mundial de 100,4; 120,1; 103,5 y 68,6 casos/100.000 habitantes, respectivamente<sup>8</sup>. El 26% de los casos de CP se diagnosticaron en la sanidad privada. La edad media y la mediana al

diagnóstico fueron de 70 años. En el decenio 70-79 años fue cuando se detectó la incidencia cruda más elevada. Aunque no existe un estudio de toda la Comunidad de Madrid sobre la evolución de la tasa de incidencia, basándose en los datos parciales de la literatura parece existir un importante incremento de dicha incidencia. En Andalucía, y sólo con los datos del Sistema Público de Salud<sup>9</sup> la incidencia ajustada a la población española, europea y mundial fue de 44,80, 39,71 y 26,58 casos x 100.000 habitantes.

PAIS	INCIDENCIA	MORTALIDAD
AUSTRIA	134.6	24.9
BÉLGICA	160.8	36.9
CHIPRE	74.6	17.1
REPÚBLICA CHECA	76.1	32.2
DINAMARCA	80.3	36.7
ESTONIA	65.3	36
FINLANDIA	149.7	27.1
FRANCIA	133.5	23.8
ALEMANIA	113	21.2
GRECIA	81	18.8
HUNGRÍA	85.6	24.2

IRLANDA	182	31.1
ITALIA	108.4	16.7
LITUANIA	109.7	32.8
LUXEMBURGO	93.6	16.3
MALTA	68.8	15.3
HOLANDA	98.4	26
POLONIA	51	24.3
PORTUGAL	101.2	24.7
ESLOVAQUIA	51.2	24
ESLOVENIA	70.2	38.3
ESPAÑA	77.2	18.4
SUECIA	157.2	36.5
GRAN BRETAÑA	107.3	25.4
<b>UNIÓN EUROPEA</b> <b>EU25</b>	106.2	23.2
ISLANDIA	140.5	34.3
NORUEGA	133.2	35.2
SUIZA	137	29.3
BULGARIA	36	15.9
RUMANIA	32.2	16.3
ALBANIA	62.1	29.8

BOSNIA HERZEGOVINA	42	19.4
CROACIA	67.8	27
MACEDONIA	31.9	14.9
MOLDAVIA	18.7	9.6
FEDERACIÓN RUSA	30.1	16
SERBIA Y MONTENEGRO	32.3	13.7
UCRANIA	26.7	14.1
<b>EUROPA</b>	<b>86.7</b>	<b>22.2</b>

Tabla 1. Estimación de la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en la Unión Europea según la base de datos EUCAN 2006<sup>6</sup>

### 1.1.2 MORTALIDAD

El CP es la segunda causa de muerte por cáncer en el varón. Actualmente ocurren más de 30,000 muertes secundarias a CP cada año en los Estados Unidos, siendo superado solo por el número de muertes causadas por el cáncer de pulmón.

La tasa de mortalidad para el CP ha pasado por distintas fases:

- Entre los años 1975 -1987, la tasa de mortalidad para todas las razas se incrementó por 0,9% anualmente.
- Entre 1987 – 1991, la tasa de mortalidad se incrementó un 3 % anualmente.

- Entre 1991 - 1994, la tasa de mortalidad se mantuvo sin cambios.
- Entre 1994 -2006, la tasa de mortalidad disminuyo un 4,1 % anualmente.

El incremento en la tasa de muertes secundaria a CP entre los años 1987 y 1991, coincide con la introducción del PSA como prueba de screening, lo que aumento de forma espectacular la incidencia del CP, pudiendo incurrir en un sesgo por\_atribución, aumentando la probabilidad de adjudicar la causa de la muerte al CP en presencia de múltiples causas, solo por el aumento de la incidencia<sup>10</sup>. Tras mantenerse entre los años 1991 al 1994, la tasa de mortalidad por CP comienza a disminuir. Existen dos teorías para explicar esta disminución en la mortalidad, la primera lo atribuye a la disminución de la incidencia en estadios avanzados de la enfermedad debido a detecciones cada vez más tempranas por el PSA, mientras que la segunda teoría lo intenta explicar por los avances y mejorías en el tratamiento del CP<sup>11,12,13</sup>.

La edad media de los pacientes que mueren a consecuencia de CP es de 80 años. Los varones menores a 34 años de edad representan el 0% de los fallecidos, los que se encuentran en edades comprendidas entre los 35 y 44 tan solo representan el 0,1%, entre los 45 y 54 el 1,4%, entre los 55 y los 64 el 7,5%, de los 65 a los 74 el 19,9%, entre los 75 y los 84 años de edad el 40,3% y por encima de los 85 años de edad el 30,8%<sup>14</sup>.

La estimación de la tasa mortalidad ajustada a la población mundial fue de 8,2 casos x 100.000 habitantes, observándose los mayores índices de mortalidad en el Caribe, África meridional y Europa del norte con 28, 22 y 19,7 casos x 100.000 habitantes, respectivamente. Frente a ellos, China, Japón y algunas regiones de la antigua Unión Soviética presentan las cifras más bajas de mortalidad (Figura 2)<sup>15</sup>.

La estimación de la tasa de mortalidad de la Unión Europea para 1998 ajustada a la población estándar europea fue de 22,2 casos x 100.000 hab. y ajustada a la población estándar mundial fue de 14,65 casos x 100.000 hab. El país con la mayor mortalidad fue Eslovenia (38,3) y con la menor Moldavia (9,6). En España se ha estimado una mortalidad de 18,4<sup>6</sup> Los datos de toda la Unión Europea se detallan en la tabla I.

Tampoco existen datos para poder predecir cómo está evolucionando la mortalidad del CP en Europa. La ENCR estimó la mortalidad ajustada a la población estándar europea de CP de la Unión Europea para los años 1995, 1997, 1998 en 27, 25,78, 25,55 casos x 100.000 hab., respectivamente, por lo que no parece que existan cambios significativos en la evolución de la mortalidad. Actualmente, el CP supone la tercera causa de muerte por cáncer en Europa, con una cifra estimada del 10,4% de las muertes por cáncer en 2006<sup>6</sup>

Según los datos de la página web del Centro Nacional de Epidemiología<sup>16</sup> la tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea por cáncer de próstata en España fue, en el año 2003, de 19,63 casos x 100.000 hab. Esta mortalidad ha experimentado un descenso progresivo desde el año 1992 como se puede comprobar en la figura 3. La edad media al fallecimiento ha aumentado desde los 73,6 años de 1992 a los 75,06 años en el 2003.

Los datos del Instituto Nacional de estadística (INE) sobre mortalidad por cáncer de próstata en las comunidades autónomas se recogen en la tabla II. Estos datos son la última referencia publicada en el año 2000.

En la figura 4 se recoge la tasa de mortalidad por CP en las diferentes comunidades autónomas, según la publicación del Ministerio de Sanidad sobre la situación del cáncer en España<sup>17</sup>

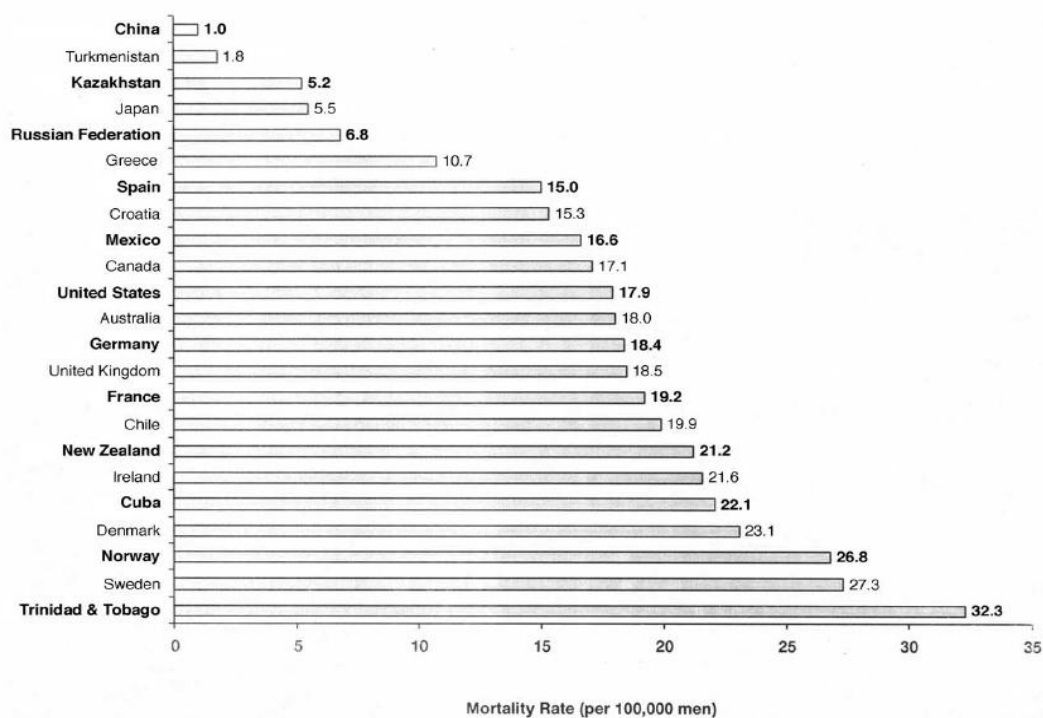


Figura 2. Tasa de Mortalidad de Cáncer de Próstata por cada 100,000 varones ajustada a la edad<sup>15</sup>



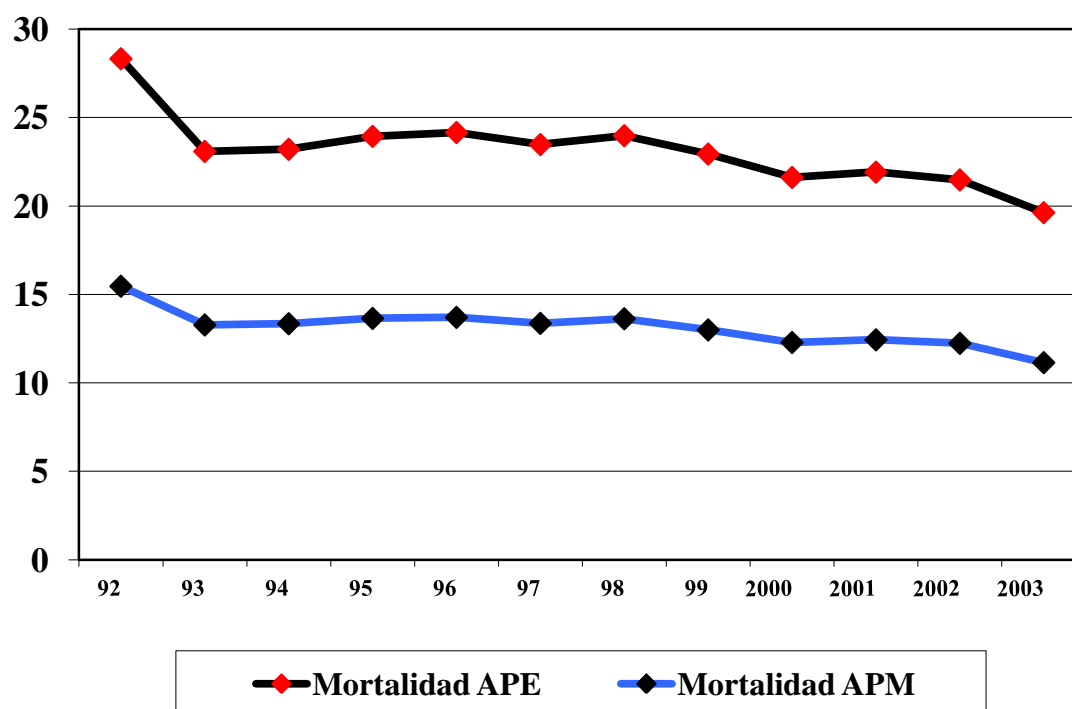


Figura 3. Tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea (APE) y mundial (APM) por cáncer de próstata en España<sup>4</sup>

<b>Cáncer de próstata</b>	
<b>13,66</b>	<b>Total nacional</b>
10,03	Andalucía
23,36	Aragón
18,90	Asturias
12,79	Baleares
9,59	Canarias
14,95	Cantabria
20,57	Castilla y León
15,18	Castilla-La Mancha
12,61	Cataluña
12,70	Comunidad Valenciana
14,06	Extremadura
20,08	Galicia
10,97	Madrid
10,49	Murcia
18,04	Navarra
14,48	País Vasco
23,78	Rioja
7,86	Ceuta y Melilla

Tabla 2. Tasas de mortalidad por 100.000 habitantes por comunidad autónoma de residencia.

Datos del INE 2000.

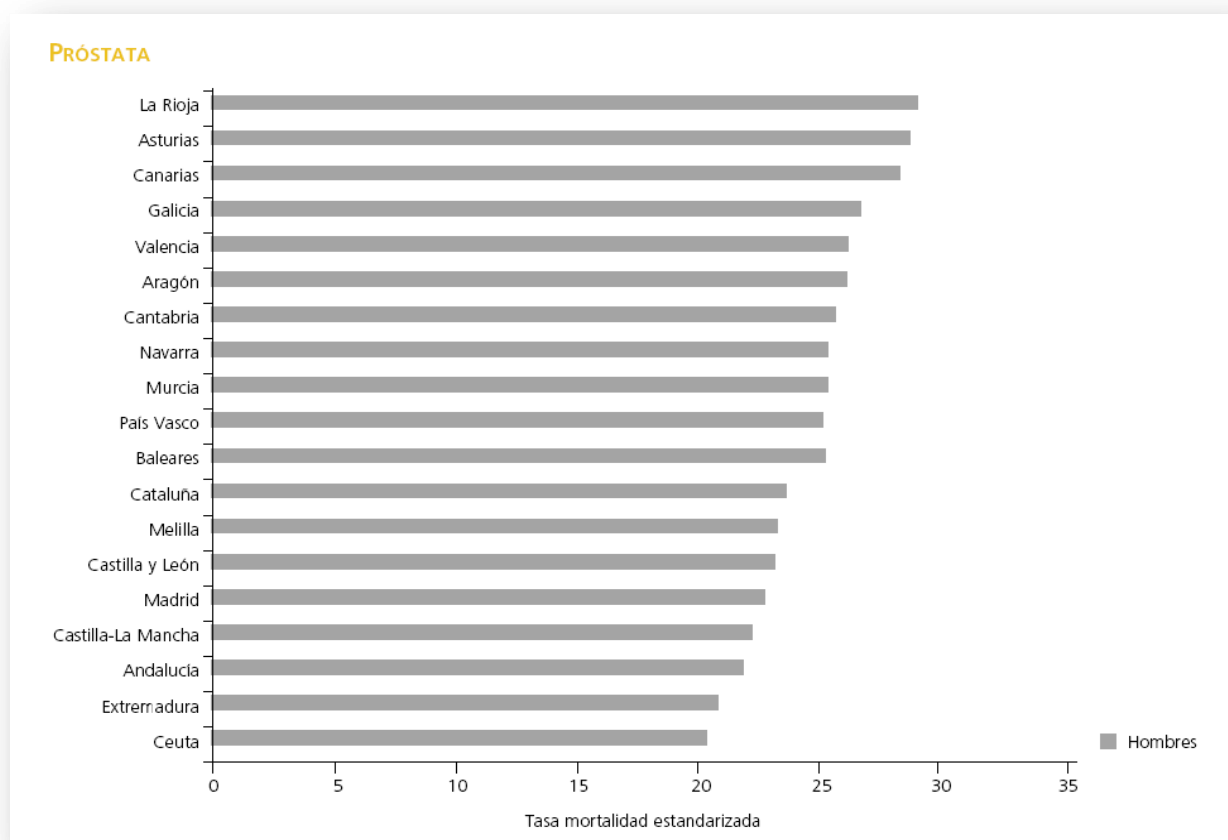


Figura 4. Comparación de la tasa de mortalidad por cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2.000 y las otras Comunidades <sup>17</sup>.

### 1.1.3 FACTORES DE RIESGO

Los factores que determinan el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (CP) no se encuentran claramente identificados, sin embargo, existen tres factores que si lo están: edad, raza e historia familiar<sup>18</sup>.

### 1.1.3.1 Edad

El envejecimiento aumenta el riesgo de cáncer de próstata. Por debajo de 40 años de edad es una patología excepcional, pero por encima de los 65 años resulta muy frecuente. El riesgo de sufrir de CP es de 1:6, esta posibilidad varía con la edad, siendo del 13,7% para el grupo de edad comprendido entre los 60-79 años, de 2,2% para aquellos en edades comprendidas entre 40-59 años y de 0,005% para los varones menores de 39 años.

La probabilidad de encontrar un CP al realizar autopsias a cadáveres es mucho mayor, siendo de aproximadamente de 20 % en varones entre los 50-60 años de edad y de 50% para aquellos en edades comprendidas entre los 70-80 años.<sup>19</sup>

Según *The Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), la incidencia ajustada a la edad en 1990 fue de 45,2 x 100.000 varones en edades entre los 50 y 55 años, de 337,5 x 100.000 para aquellos entre los 60 y 64 años y más de 1.000 x 100.000 para hombres por encima de los 65 años.

El CP aumenta más rápidamente con la edad que cualquier otro cáncer y dado el crecimiento de población de mayor edad, debido al aumento de la expectativa de vida, el CP continuara siendo un importante problema de salud<sup>20</sup>.

### 1.1.3.2 Raza

Los varones asiáticos presenta la incidencias más baja de CP aproximadamente 107,2 x 100.000, los Hispanos presentan una tasa algo mayor, 127,6 x 100.000, los Caucásicos 172,9 x 100.000 y los Afro-Americanos

tiene la tasa más alta siendo esta de 275,3 x 100,000. La tasa de mortalidad también varía según la raza del paciente, los varones Afro-Americanos tiene una probabilidad 5 veces mayor que los Asiáticos, 3 veces más alta que los Hispanos y 2 veces más que los Caucásicos. Los Afro-Americanos son más propensos a presentar un estadio más avanzado de la enfermedad que los Caucásicos, sin mostrar diferencias en el grado del tumor<sup>21</sup>. La estratificación por niveles socioeconómicos y educacionales no cambia las diferencias tanto en incidencia como en mortalidad <sup>22,23</sup>.

Por otra parte, la migración desde zonas de bajo riesgo a zonas de alto riesgo aumenta notablemente la incidencia de CP en dichas poblaciones, así pues, varones chinos y japoneses cuya incidencia es de 1,8 y 5,1 respectivamente, esta se eleva hasta 14,9 y 16,5 cuando migran a Norte América<sup>24</sup>.

#### 1.1.3.3 Historia Familiar

Existe un aumento de la incidencia de CP en aquellas personas que tienen historia familiar de CP, siendo esta de 2 a 4 veces más elevada que en poblaciones control<sup>25</sup>. Aquellos pacientes con familiares de primera línea que han tenido CP, el riesgo aumenta al menos el doble. Si dos o más familiares de primera línea han sido afectados el riesgo se eleva de 5 a 11 veces<sup>26</sup>.

Diversos estudios apoyan la teoría de que una gran proporción de los cánceres de próstata en agrupación familiares se deben a factores genéticos, más que sesgos o a estilos de vida. *Cannon y col.* mostraron agregación familiar del CP en un grupo de mormones que vivían en el estado de Utah, Estados Unidos<sup>27</sup>. *Gronberg y col.* encontraron tasas de concordancia de CP 0,192 y 0,043 para

gemelos monocigotos versus gemelos dicigotos, lo que sugiere una importante influencia genética en el CP<sup>28</sup>.

Se ha observado un riesgo 4 veces mayor de presentar CP en hermanos comparado con el observado entre hermanastros. Ya que la correlación en estilos de vida debe ser similar entre hermanastros que entre hermanos, este hallazgo apoya la base genética para la agregación familiar del CP<sup>29</sup>.

En comparación con el CP esporádico, los factores hereditarios son responsable de un bajo porcentaje de los casos, un 9% aproximadamente de los mismos, afectando más frecuentemente a varones que presentan CP de inicio temprano<sup>30</sup>.

#### 1.1.3.4 Factores Genéticos

Un gran número de estudios se han realizado con intención de identificar los potenciales factores genéticos asociados al desarrollo del CP. Los varones que presentan la mutación BRCA-2, presentan un riesgo aumentado de tener CP que es más agresivo y que debuta a edades más tempranas<sup>31, 32, 33</sup>. Situación similar ocurre con los pacientes portadores del gen BRCA-1, donde se ha observado una incidencia 2 veces mayor que en aquellos sujetos no portadores de este gen<sup>34</sup>.

Algunos de los locus identificados por estudios "linkage" incluyen: el gen del cáncer de próstata hereditario (HPC1) en el cromosoma 1q23-25, el predisponiendo al cáncer de próstata (PCAP) en el cromosoma 1q42-43, cáncer de próstata y cerebro (CAPB) en el cromosoma 1p36, el locus 8p22-23, HPC2 en el 17p, HPC20 en el cromosoma 20 q13, y el HPCX en el cromosoma Xq27-28<sup>35</sup>.

El polimorfismo genético es otra área de estudio en el CP, y algunos de los genes que se han logrado identificar son: el exón 1 del receptor de andrógenos, el cual es un dominio transactivador con un patrón específico de codones que se repiten- CAG y CGC. Mientras más corta sea la secuencia de repetición de estos codones, mayor es el riesgo de CP<sup>36</sup>

#### 1.1.3.4. Tabaco

El efecto del cigarrillo sobre la epidemiología del CP, es difícil de interpretar. El fumar cigarrillos es un factor de riesgo para el desarrollo de ciertas enfermedades malignas como el cáncer de pulmón, el cáncer de riñón y el cáncer de vejiga. En una revisión de la literatura con la intención de determinar el efecto del cigarrillo sobre la epidemiología del CP, encontré información contradictoria. En algunos estudios se relacionó el CP con determinados carcinógenos provenientes del tabaco, en otros no se pudo demostrar ninguna relación. La información no llega a ser convincente en cuanto a si el fumar cigarrillos aumenta el riesgo de sufrir CP.<sup>37</sup>

#### 1.1.3.5. Vasectomía

Varios estudios han demostrado una asociación entre la vasectomía y el desarrollo de CP, sin embargo, un número similar de trabajos aportan evidencia de que esto no es así. Los estudios que relacionan a la vasectomía con el CP, muestran un riesgo aumentado de 1,6 veces en los pacientes vasectomizados versus los controles y además este riesgo se correlaciona con el tiempo transcurrido desde la vasectomía<sup>38,39</sup>. Se piensa que el mecanismo mediante el cual la vasectomía incrementa el riesgo de CP es por el aumento de los

niveles de andrógenos <sup>40</sup>, otros trabajos plantean que el mecanismo de acción tiene un origen inmunológico, basado en los anticuerpos anti-esperma que induce la vasectomía <sup>41</sup>.

#### 1.1.3.6 Hiperplasia Prostática Benigna

En un estudio danés se observó, que el HBP clínico se asociaba con un aumento en la incidencia de CP de 2 a 3 veces y un aumento en la mortalidad de entre 2 a 8 veces, en comparación con la población masculina que no presentaba HBP para el periodo comprendido entre los años 1908 y 1996. A pesar de estos datos, los autores concluyen que estos datos no deben ser usados para inferir causalidad y que mas estudios de investigación básica deben llevarse a cabo con el fin de aportar mayor información al ya antiguo debate, sobre si existe relación entre la fisiopatología del HBP y del CP<sup>42</sup>

Debido a numerosas similitudes en la fisiopatología, la Hiperplasia Prostática Benigna (HBP), ha sido considerada como una lesión premaligna o precursora del CP. Se ha sugerido que el HBP puede predisponer a CP o que un factor común influencie el desarrollo de ambas enfermedades, sin embargo, distintos estudios hasta la fecha han sido no concluyentes<sup>49</sup>.

## **1.2 HISTOPATOLOGIA**

### 1.2.1 ADENOCARCINOMA

El aspecto microscópico de un adenocarcinoma de próstata es muy variado. El patrón más frecuente está constituido por una proliferación microglandular monoestratificada, con ausencia de células basales, compuesto

por células neoplásicas con prominentes nucleolos y con fenotipo de célula secretora. En ocasiones el adenocarcinoma bien diferenciado puede confundirse con una PIN, pero la demostración de la pérdida de células basales como marcadores específicos, tales como 34-βE12 y la p63, así como la expresión de AMARC, ayudan a identificar correctamente los adenocarcinomas.

El progresivo crecimiento y desdiferenciación de esta neoformación puede desembocar en la fusión de las microglándulas con formación de áreas cribosas, masa sólidas e incluso nódulos con necrosis central, así como de cordones de células neoplásicas sin patrón glandular reconocible<sup>43</sup>.

Cuando una proliferación de pequeñas glándulas cumple todos los criterios morfológicos de adenocarcinoma no hay ningún problema diagnóstico. Sin embargo, hay ocasiones en las que alguno de los criterios están ausente o no se identifica de una forma suficientemente contundente; es en estos casos cuando el patólogo utiliza la expresión de glándulas atípicas o de ASAP (atypical small acinar proliferation). Este término no es ninguna entidad ni clínica ni morfológica, es simplemente una incertidumbre diagnóstica que se presenta en un 5% de las biopsias, y por tanto, puede englobar situaciones muy distintas entre los diferentes patólogos. En una revisión publicada en el año 2006 se observó presencia de carcinoma en el 38,5% de los casos vueltos a biopsiar<sup>44</sup>, por lo que parece justificado que todos los casos con glándulas atípicas se recomiende biopsiar a los 3-6 meses de la biopsia en la que se hallaron tales glándulas.

Una vez el carcinoma se ha hecho invasor, la agresividad va incrementando con el aumento de las alteraciones genéticas, valorables a



través de las alteraciones de la matriz nuclear que tienen su reflejo en el aumento del tamaño nuclear, en las anomalías de los contornos y en la irregularidad de la cromatina de los núcleos. Debido a la estrecha relación entre la matriz nuclear, los filamentos citoplasmáticos y las moléculas de adhesión intercelular, las alteraciones nucleares también se pueden expresar con los cambios de la arquitectura de la proliferación neoplásica<sup>45</sup>.

En el cáncer de próstata el sistema de gradación aceptado por la OMS es el Gleason. Este sistema se basa en la gradación de la progresiva pérdida del patrón glandular y la creciente invasión del estroma peritumoral.

Los criterios actuales para gradar los carcinomas son muy similares a los que se utilizaron en un principio, de tal forma que los patrones 1, 2 y 3 suelen reconocerse por el aumento de la distancia entre las glándulas neoplásicas, en el patrón 3 esta la variante cribosa bien delimitada, el patrón 4 se caracteriza por la fusión de las glándulas sin membrana basal y el patrón 5 es o sólido sin diferenciación glandular o nódulos con áreas necróticas centrales.

Pero debido a que el sistema se formuló básicamente con material de resección transuretral y de cirugía ha sido preciso hacer ciertos reajustes para poder aplicarlo a las biopsias por aguja. La actual valoración del sistema de Gleason es la siguiente<sup>46, 47</sup>:

Patrones 1 y 2: corresponden a los crecimientos microglandulares mejor delimitados del entorno, aceptándose cierta variación del diámetro glandular.

Patrón 3: puede establecerse por progresiva disgregación de las microglandulas con mayor irregularidad e incremento del estroma interglandular. Los patrones cribosos han de ser considerados como patrón 3.

Patrón 4: se caracteriza por una clara fusión glandular, sin estroma intermedio, o zonas cribosas con mala delimitación del entorno,

Patrón 5: viene representado por las glándulas con inequívoca necrosis central o por los cordones celulares infiltrantes.

Se sigue considerando el patrón principal primario y el secundario, formulándose a través del *score* o sumatorio, siendo recomendable expresar ambos por separado, (por ejemplo: 3+4 o 5+4). En caso de que solo exista un patrón se dobla este en el momento de expresar el *score*. Aun así, en una biopsia de próstata siempre ha de referirse al peor patrón existente, aunque éste represente menos del 5 % del cilindro, e incluso se recomienda también referir el porcentaje de cáncer con patrón 4 o 5 de Gleason.

Los patrones del sistema Gleason se correlacionan tanto con el volumen tumoral como con el porcentaje de metástasis en el momento del diagnóstico. Así, para los Gleason *score* 2-5 existe un riesgo de presentar metástasis del 14%, para el *score* 6 un 32%, para el 7 un 50%, para el 8 un 75 % y para los 9 y 10 prácticamente del 100%<sup>48</sup>. Asimismo, existe una correlación con el tiempo libre de enfermedad a cinco años, que ronda entre un 90-100% en los pacientes con grados bajos a un 40% en los enfermos con Gleason de 8 a 10 y, lo que es más importante, estas diferencias se mantienen incluso a los 10 años<sup>49, 50</sup>.

### 1.2.2 SUBTIPOS DE ADENOCARCINOMA

El adenocarcinoma mucinoso de la glándula prostática es una de las variedades morfológicas menos frecuentes de carcinoma de próstata<sup>51</sup>. Tiene un comportamiento biológico agresivo, y al igual que el carcinoma no

mucinoso, es proclive a desarrollar metástasis óseas y niveles séricos más elevados de fosfatasa ácida y PSA con la enfermedad avanzada.

Incluso en adenocarcinomas de próstata comunes, sin evidencias de diferenciación neuroendocrina en la microscopia óptica, casi la mitad muestran diferenciación neuroendocrina cuando se evalúa con pruebas inmunohistoquímicas en busca de múltiples marcadores neuroendocrinos<sup>52</sup>. La mayoría de estas células neuroendocrinas contienen serotonina y, con menor frecuencia, calcitonina, somatostatina o gonadotropina coriónica humana. En casi todos estos casos no se encuentra evidencia de secreción hormonal ectópica en la clínica. Existen controversias con respecto a si la extensión de la diferenciación neuroendocrina en el cáncer de próstata común afecta el pronóstico. Los carcinomas de células pequeñas de la próstata son idénticos a los carcinomas de células pequeñas del pulmón<sup>53</sup>. En aproximadamente el 50% de los casos, los tumores son carcinomas de células pequeñas y adenocarcinomas de próstata mixtos. Aunque muchos de los tumores de células pequeñas de la próstata no se acompañan de evidencia clínica de producción hormonal, este tipo explica la mayor parte de los tumores prostáticos con manifestaciones clínicas de producción de hormona adrenocorticotrópica o de hormona antidiurética. La supervivencia promedio de los pacientes con carcinomas de células pequeñas de la próstata es inferior a un año. No existen diferencias entre el pronóstico de los pacientes con carcinomas de células pequeñas puros y los que presentan carcinomas glandulares y de células pequeñas mixtos.

Entre el 0,4 y el 0,8% de los adenocarcinomas prostáticos provienen de los conductos prostáticos<sup>54</sup>. Cuando los adenocarcinomas de los conductos

prostáticos aparecen en los conductos prostáticos periuretales primarios grandes, pueden crecer como una lesión exofítica dentro de la uretra, con mayor frecuencia en el verumontanum y alrededor de éste, y originar síntomas obstructivos o hematuria. Los tumores que aparecen en los conductos prostáticos más periféricos pueden presentarse como adenocarcinomas comunes (acinosos) y se pueden diagnosticar en la punción. Los tumores a menudo se subestiman en la clínica porque el examen rectal y los niveles séricos de PSA pueden ser normales. La mayoría de los adenocarcinomas de los conductos prostáticos tienen un estadio avanzado en el momento de la presentación y un curso agresivo. Deben ser considerados como lesiones con una puntuación de Gleason  $4 + 4 = 8$  debido a que comparten características morfológicas cribiformes con el adenocarcinoma de Gleason de puntuación 8 y pronóstico similar<sup>55</sup>. El carcinoma primario escamoso puro de la próstata es raro y se asocia con una supervivencia menor<sup>56</sup>. Estos tumores desarrollan metástasis osteolíticas, no responden al tratamiento con estrógenos y no desarrollan niveles elevados de fosfatasa ácida con la enfermedad metastásica. Por lo general, la diferenciación escamosa ocurre en los depósitos primarios y metastáticos de adenocarcinomas tratados con estrógenos.

### 1.2.3 LESIONES PRENEOPLASICAS

Las lesiones que actualmente se consideran precursoras del cáncer de próstata son dos, la hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) y la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PINAG o PIN). La HAA es la lesión precursora menos frecuente. Se origina en la zona de transición y su margen de diagnóstico oscila entre el 1 % en las biopsias prostáticas<sup>57</sup> y el 23% en las

piezas de prostatectomía radical<sup>58</sup>. Sus características histológicas y citológicas, que son intermedias entre la hiperplasia benigna de próstata y el carcinoma bien diferenciado, sugieren que se trata de una lesión precursora de carcinoma en la zona transición. La HAA se caracteriza por la formación de nuevas estructuras microglandulares con una capa de células basales incompleta y con distintos grados de atipia nuclear y/o nucleolar. La desaparición de la capa de células basales indica que se trata de un carcinoma<sup>59</sup>. Sin embargo, normalmente el carcinoma localizado en la zona de transición proviene de la invasión de tumores originados en la zona periférica, que son más frecuentes y abarcan una mayor extensión que los de esta zona,

Respecto al PIN, la primera sospecha sobre su relación con el cáncer se presentó a mediados de los años 50 al describir que la hiperplasia epitelial era un precursor del adenocarcinoma de próstata. Una década más tarde se describiría el término que hoy conocemos con PIN, especificando que se trata de hiperplasia atípica. En 1980 Helpap sugirió que la hiperplasia primaria atípica severa era una lesión precursora del cáncer. En 1986, McNeal y Bostwick mostraron la evidencia de asociación entre PIN y carcinoma de próstata<sup>60, 61</sup>. Las distintas nomenclaturas que definen el mismo concepto se homologaron, estableciéndose en 1987 el término PIN (*prostatic intraepithelial neoplasia*).

Al igual que en el carcinoma, en la lesión de PIN también se distinguen diferentes grados de malignidad: bajo y alto grado. El PIN de alto grado (PINAG) es de peor pronóstico y el único que tiene interés clínico. En algunos casos se ha localizado a una edad temprana de 40 años, y su frecuencia

incrementa con la edad hasta llegar a encontrarse en el 63% de individuos de edades comprendidas entre los 61 y 70 años.

Existe una fuerte asociación entre PIN y cáncer de próstata, puesto que en la mayoría de casos ambos coexisten. La mayoría de los focos de PIN se encuentran en la zona periférica de la próstata, en la que se origina el adenocarcinoma invasivo. Más del 80% de los adenocarcinomas presentan PIN a 2mm alrededor del foco tumoral. Normalmente la lesión PIN se localiza en el 68% de los carcinomas importantes y acostumbra a ser PIN de alto grado.

### **1.3 ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN**

Se entiende por prevención el uso de fármacos o agentes naturales que supriman o reviertan la carcinogénesis, previniendo el desarrollo del cáncer. El cáncer de próstata hereditario supone menos del 10% de los casos, por lo que la identificación y modificación de los factores genéticos y ambientales que afectan a la mayoría de los cánceres de próstata puede reducir el riesgo de desarrollo del tumor.

Se trata de identificar los agentes que modulan la progresión desde el epitelio normal a lesiones precancerosas (PIN de alto grado), a cáncer oculto, cáncer localizado, cáncer localmente avanzado, tumor metastático y finalmente a carcinoma hormono-resistente. El epitelio normal puede requerir entre 10 y 30 años para desarrollar un cáncer localizado y otros 10-20 años para que se haga metastático<sup>62</sup>.

La sustancia quimiopreventiva ideal debería restituir el control de crecimiento normal a las poblaciones celulares preneoplásicas o neoplásicas por modificación de señales aberrantes, induciendo apoptosis. Así mismo

debería poseer selectividad por las células transformadas, buena viabilidad y más de un mecanismo de acción para amortiguar la interferencia de señales fisiopatológicas.

El cáncer de próstata podría ser un buen candidato para la quimioprevención debido a su alta incidencia, prolongada latencia hasta la aparición de enfermedad clínicamente significativa y la influencia de factores ambientales como demuestra el incremento de riesgo de cáncer prostático en pacientes asiáticos que migran a Estados Unidos<sup>63</sup>.

#### 1.3.1. COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIANDROGENICA

Se basa en impedir la transformación de la testosterona en dihidrotestosterona (DHT) por parte de la enzima 5 alfa reductasa, principal andrógeno responsable del crecimiento prostático y del desarrollo del cáncer de próstata.

##### 1.3.1.1 Finasteride

Es un inhibidor de la 5 alfa reductasa tipo 2 y débilmente de la 1, que produce una reducción de la dihidrotestosterona sérica en un 65-70% y en la próstata en el 85-90%.

En el estudio multicentrico "Prostate Cancer Prevention Trial"<sup>64</sup> diseñado por el National Cancer Institute se comparo la incidencia de cáncer de próstata en varones en tratamiento con Finasteride y con placebo durante 7 años. En el estudio se evidencio una diferencia estadísticamente significativa de la incidencia de cáncer de próstata en los pacientes tratados con Finasteride, con una disminución del 24,8% del riesgo de padecer la enfermedad. Así mismo se

objetivo una mayor incidencia de cáncer de próstata de alto grado en los pacientes tratados con Finasteride, cuya causa no ha podido ser determinada. Por este motivo no se puede recomendar el uso de este medicamento en la quimioprevención del cáncer de próstata.

#### 1.3.1.2 Dutasteride

Inhibidor de la 5 alfa reductasa tipo 1 y tipo 2 que produce una disminución de la dihidrotestosterona de hasta el 90%.

El estudio “Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events”<sup>65</sup> pretende evaluar si el Dutasteride disminuye el riesgo de cáncer de próstata detectable por biopsia en pacientes tratados durante 4 años con 0,5 mg/día.

#### 1.3.2 COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIESTROGENICA

Se ha demostrado un descenso de los niveles de DHT con la edad, existiendo un predominio relativo estrogénico en la edad de mayor riesgo de desarrollo de cáncer de próstata. Blanchere y cols<sup>66</sup>. demostraron un incremento de la sensibilidad del receptor androgénico prostático a los efectos de los estrógenos. Por ello los antiestrógenos y los moduladores de sus receptores pueden contribuir también a la prevención del cáncer de próstata.

##### 1.3.2.1 Isoflavonoides

Son sustancias estrogénicas débiles que pueden actuar como inhibidores competitivos de los estrógenos, como por ejemplo la soja. Entre los mecanismos de acción propuestos se incluyen la disminución de la actividad de la 5 alfa reductasa, aumento de la globulina transportadora de las hormonas



sexuales, disminución de la testosterona libre y reducción de la actividad de la aromatasa p450<sup>67</sup>.

No existen estudios clínicos prospectivos controlados con placebo y su mecanismo de acción exacto no se comprende completamente, por lo que no se puede recomendar su uso sistemático en la prevención del cáncer de próstata.

#### 1.3.2.2 Moduladores selectivos del receptor estrogénico

El toremifeno es un estrógeno débil derivado del tamoxifeno, utilizado para el tratamiento del cáncer de pulmón. Ha demostrado en estudios experimentales en ratones disminuir la progresión del PIN III, reduce la incidencia de cáncer de próstata y aumenta la supervivencia<sup>68</sup>.

Sin embargo estos estudios no han determinado aun la dosis y duración del tratamiento óptimos para la quimioprevención del cáncer de próstata por lo que su uso no puede aun ser recomendado.

#### 1.3.3 AGENTES ANTIOXIDANTES

Las lesiones oxidativas producen mutaciones en el DNA que pueden asociar efectos carcinogénicos. Se ha propuesto en numerosas ocasiones que la dieta rica en sustancias antioxidantes como el selenio y la vitamina E tienen un efecto beneficioso sobre la carcinogénesis al inducir la apoptosis, detener el ciclo celular así como inhibir la proliferación de líneas celulares de cáncer de próstata<sup>69</sup>.

Sin embargo el estudio Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial promocionado por el National Cancer Institute<sup>70</sup> diseñado para estudiar la

eficacia del selenio y la vitamina E solos o combinados en la prevención del cáncer de próstata, tuvo que ser detenido al encontrar un incremento aunque no estadísticamente significativo de la incidencia de cáncer de próstata en los pacientes tratados exclusivamente con vitamina E y de la incidencia de diabetes en los tratados con selenio.

#### **1.3.4 VINO TINTO**

El papel del vino tinto como antioxidante es debido a la presencia de resveratrol, presente fundamentalmente en la piel de las uvas negras. Según el trabajo de Schooner y cols<sup>71</sup> existe una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de vino tinto y un menor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Por cada vaso de vino tinto ingerido a la semana el riesgo disminuye un 6% el riesgo relativo de desarrollar cáncer de próstata. Los varones que bebían 4-7 vasos semanales tenían cerca de un 25% menos de probabilidades de desarrollar la enfermedad, con una reducción del riesgo relativo del 48%, así como un 60% menos de incidencia de cáncer de próstata agresivo.

### **1.4 DIAGNOSTICO**

#### **1.4.1 TACTO RECTAL**

La generalización del uso del PSA en el diagnostico del cáncer de próstata ha limitado la utilidad del tacto rectal en la práctica clínica habitual. Sin embargo, la terminología de clasificación internacionalmente aceptada utiliza el

tacto rectal en la estadificación clínica de la enfermedad en función de que este sea positivo o negativo<sup>72</sup>.

#### 1.4.1.1 Técnica del examen rectal prostático.

El tacto rectal debe realizarse al final del examen físico. Puede realizarse en varias posiciones, siendo las más utilizadas la genupectoral, litotomía, o con el paciente levemente inclinado con los codos apoyados sobre la camilla. Con el paciente adecuadamente colocado, esta maniobra permite inspeccionar la totalidad de la cara posterior de la próstata<sup>73</sup>.

La exploración se inicia con la separación de las nalgas e inspección del ano. Posteriormente se introduce el dedo índice de la mano dominante del explorador enguantado y lubricado, inicialmente la primera falange y después el resto del dedo cuando se haya logrado la dilatación del esfínter anal. El tacto debe recorrer en su exploración la superficie prostática de forma longitudinal y transversal apreciando las dimensiones, consistencia y regularidad de la superficie de la glándula, así como las características de la pared rectal y esfínter anal. En condiciones normales la próstata tiene el tamaño aproximado de una castaña y una consistencia similar a la eminencia tenar con el pulgar contraído, con una superficie lisa y regular<sup>74</sup>.

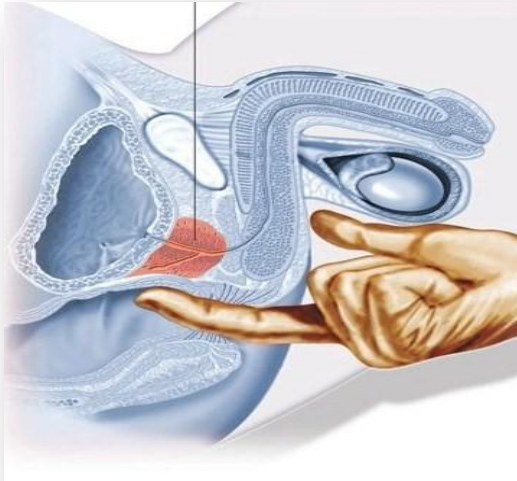


Figura 5. Tacto Rectal

La mayor frecuencia de localización de los cánceres en la zona periférica de la glándula permite su detección mediante el tacto rectal cuando el volumen tumoral es mayor de 0.2 ml<sup>75</sup>. En las fases iniciales, los hallazgos corresponden a nódulos o induraciones firmes en la superficie prostática, haciéndose progresivamente más extensos a medida que la enfermedad progresa, pudiendo alcanzar las vesículas seminales o las paredes pélvicas.

#### 1.4.1.2 Relación entre el tacto rectal y el cáncer de próstata

Los hallazgos del tacto rectal están sometidos a una gran variabilidad intra e interobservador, estando la capacidad diagnóstica del examen determinada en gran medida por la experiencia del explorador. Existen múltiples causas de induración nodular prostática como son la litiasis prostática, la fibrosis por infarto prostático o las secuelas de prostatitis previas que pueden simular el tacto de un cáncer de próstata.

Cualquier tacto rectal sospechoso es indicación de biopsia prostática. Aproximadamente el 50% de los nódulos diagnosticados mediante tacto rectal confirman su naturaleza maligna en el estudio anatomopatológico, aunque no existe correlación entre el nódulo y la agresividad de la neoplasia.

Valores bajos de PSA, considerados como normales, no descartan la presencia de un cáncer de próstata. La tasa de detección de cáncer de próstata en pacientes con tacto rectal sospechoso y PSA sérico inferior a 4 ng/ml es del 18%, mientras que en los casos de PSA mayor de 4 ng/ml alcanza el 56%<sup>76</sup>.

#### 1.4.2 ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO (PSA)

El PSA fue identificado en humanos en 1970, posteriormente purificado y caracterizado en 1979 y aislado en suero humano en 1980<sup>77</sup> utilizándose desde entonces como posible marcador tumoral en el cáncer de próstata convirtiéndose en la actualidad en el marcador más utilizado en la medicina.

##### 1.4.2.1 Características del PSA

El PSA es una glicoproteína de la familia de las calicreinas que se sintetiza en el epitelio de la glándula prostática y de las glándulas periuretrales. Se trata de una proteasa que se elimina en el líquido prostático y cuya acción fisiológica es licuar el coágulo seminal, formado por semenogilinas I y II y fibronectina, permitiendo un incremento de la motilidad espermática<sup>78</sup>.

El epitelio de la glándula prostática normal e hiperplásica producen mayor cantidad de PSA que el tejido maligno por lo que no puede considerarse como un marcador tumoral tradicional cuya expresión está aumentada en el tejido tumoral. Los incrementos en suero en el cáncer de próstata están

debidos a la distorsión de la arquitectura glandular y la neoangiogénesis a pesar de su menor índice de producción<sup>79</sup>.

El PSA se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso como el precursor preproPSA formado por 261 aminoácidos, liberándose 17 aminoácidos en el mismo retículo sarcoplásmico. El proPSA resultante es transportado a través de vesículas hasta la membrana citoplásmica y secretado mediante exocitosis en la luz de los acinos y ductos prostáticos. El proPSA pierde siete aminoácidos terminales convirtiéndose en el PSA enzimáticamente activo con 237 aminoácidos y 28 kDa de peso molecular<sup>80</sup>.

#### 1.4.2.2 Formas moleculares del PSA

El PSA circula en el suero en distintas formas moleculares como son el PSA libre y el unido a proteínas: alfa-1-antiquimotripsina o a la alfa-2-macroglobulina (este último no puede detectarse en suero por los métodos de laboratorio actuales dado su alto peso molecular). El PSA unido a la alfa-1-antiquimotripsina representa en el suero el 70-85% del total del PSA, correspondiendo el 15-30% restante al PSA libre<sup>81</sup>. Dentro del PSA libre, aproximadamente el 40% corresponde a la forma inactiva (iPSA), EL 35% al proPSA y el 25% restante en forma de PSA asociado a la hiperplasia prostática benigna (bPSA)<sup>82</sup>. El proPSA se acumula fundamentalmente en el tejido tumoral prostático y se transforma rápidamente el PSA activo.

#### 1.4.2.3 Utilidad del PSA en el diagnostico del cáncer de próstata.

El empleo rutinario del PSA como prueba diagnóstica ha permitido diagnosticar el cáncer de próstata en estadios cada vez más precoces por lo

que la forma de presentación clásica de esta neoplasia en fases de diseminación se ha reducido drásticamente, siendo el estadio clínico local que más frecuentemente se diagnostica el T1c en el que el tacto rectal es normal y la sospecha de cáncer se establece por elevación del PSA<sup>83</sup>.

Existe controversia en la elección del umbral del PSA por encima del cual se debería recomendar la realización de biopsia prostática. Gann y cols.<sup>84</sup> evaluaron la capacidad de predicción de una única determinación de PSA respecto al desarrollo posterior de cáncer de próstata, determinando que la máxima validez ocurre con un umbral de 3.3 ng/ml, y que esta validez no presenta diferencias si el umbral se coloca en 4 ng/ml. La probabilidad de encontrar un cáncer de próstata aumenta con el valor del PSA, siendo hasta del 67% cuando este supera 10 ng/ml, recomendándose la realización de biopsia prostática. En los casos de PSA entre 4-10 la probabilidad de diagnóstico de cáncer es del 25%. En el mismo estudio realizado por Catalona y cols.<sup>85</sup> la incidencia de cáncer en pacientes con PSA entre 2,5-4 ng/ml fue del 18%, por lo que recomienda disminuir el umbral en pacientes más jóvenes, quedando el valor entre 4-10 o entre 2.5-10 ng/ml como “la zona gris del PSA”. En los pacientes con cáncer de próstata diagnosticado con PSA inferior a 4 ng/ml y tratados con prostatectomía radical el 81% de los casos eran confinados al órgano y el 17% podrían considerarse indolentes.

#### *1.4.2.3.1 Densidad del PSA*

Este concepto fue introducido por Benson y col. en 1992 con el objetivo de incrementar la especificidad del PSA. Es el cociente entre la concentración

sérica del PSA y el volumen prostático determinado por ecografía transrectal, siendo esta mayor en pacientes con cáncer de próstata.

En el caso de pacientes con PSA entre 4-10 ng/ml con tacto rectal negativo para malignidad Seaman y cols.<sup>86</sup> una densidad de PSA mayor de 0,15 es orientativa de cáncer de próstata. Según Catalona y cols. el valor de la densidad de PSA en estos pacientes debe ser 0.10 para mantener una sensibilidad del 90% reduciendo la tasa de biopsias innecesarias al 20%<sup>87</sup>.

En la actualidad la densidad de PSA se considera poco eficiente debido a la influencia de la variabilidad de la medición ecográfica prostática y el predominio de la producción de PSA por parte del epitelio de la zona transicional de la glándula en pacientes con hiperplasia prostática benigna. Estos hechos han determinado la introducción del ajuste del PSA para el volumen de la zona de transición para mejorar la sensibilidad diagnóstica en varones con PSA entre 4-10 ng/ml.

#### *1.4.2.3.2 Velocidad de PSA*

Carter y cols. introdujeron este método en 1992 para mejorar la habilidad del PSA para diagnosticar el cáncer de próstata<sup>88</sup>. La velocidad de PSA se calcula mediante tres determinaciones séricas de PSA realizadas cada seis meses por un periodo superior a doce meses mediante la ecuación:  $\frac{1}{2} \times ([PSA2-PSA1] + [PSA3-PSA2])$ . Una velocidad de PSA mayor de 0,75 mg/ml es muy sugestiva de cáncer con una especificidad del 95%, siendo especialmente útil en pacientes con un seguimiento superior a dos años.



#### *1.4.2.3.3 Rangos de PSA específicos por edad.*

Este sistema propuesto por Oesterling y cols en 1993 <sup>89</sup> tiene por objetivo incrementar la sensibilidad diagnóstica de cáncer de próstata en varones jóvenes y la especificidad en mayores, teniendo en cuenta las variaciones relacionadas con la edad y los cambios del volumen prostático secundarios al desarrollo de la hiperplasia prostática benigna.

Los niveles máximos de normalidad para este grupo serían hasta 2,5 ng/ml para varones entre 40-49 años, 3,5 entre 50-59 años, 4,5 entre 60-69 años, y 6,5 entre 70-79 años

Con estos niveles la detección de cánceres en menores de 60 años se incrementó un 18% y disminuyó en un 22% en pacientes mayores. Sin embargo existe controversia en su utilización por la posibilidad de dejar sin diagnosticar cánceres clínicamente significativos en varones mayores<sup>90</sup>.

#### *1.4.2.3.4 PSA libre*

Cristensson y cols. informaron que en el rango de concentraciones séricas de PSA total entre 4 y 20 ng/ml un 95% de pacientes con hiperplasia prostática benigna tenían un porcentaje de PSA libre superior al 18%, mientras que el 71% de los pacientes con cáncer estaba por debajo de este nivel<sup>91</sup>. Algunos investigadores han sugerido que este incremento podría ser debido al incremento de producción de alfa-1-antiquimiotripsina en el tejido tumoral, así como a la liberación del PSA por la destrucción tisular por el proceso neoplásico. En el trabajo de Partin y cols.<sup>92</sup> determinaron que el porcentaje de PSA libre se incrementa con la edad y el volumen prostático, existiendo relación inversa con el PSA total.

Estudios que comparan diversos ensayos clínicos encontraron diferencias significativas en las concentraciones de PSA total, libre y porcentaje de PSA libre, además de la sensibilidad y especificidad para diferentes puntos de corte y área bajo la curva ROC<sup>93</sup>.

#### 1.4.2.4 Factores que influyen en la concentración sérica del PSA.

La principal limitación del PSA como marcador tumoral es el solapamiento de las concentraciones séricas correspondientes a pacientes con hiperplasia prostática y cáncer en estadios precoces.

Algunos autores han descrito que después de la eyaculación la concentración del PSA aumenta significativamente en el 87% de los varones mayores de 50 años<sup>94</sup>, por lo que parece recomendable sugerir la abstinencia sexual el día anterior a la obtención de la muestra.

La prostatitis aguda y la retención aguda de orina claramente influyen en la concentración sérica del PSA en grado variable, por lo que no es recomendable determinar los niveles de PSA en estas circunstancias<sup>95</sup>. Del mismo modo los procesos inflamatorios crónicos no han demostrado claramente alterar las concentraciones séricas de PSA.

Existen otras manipulaciones que también pueden producir elevaciones de la concentración del PSA en plasma como la cistoscopia, cateterismo uretral o biopsia prostática; sin embargo no hay descritas elevaciones del PSA en pacientes sometidos a tacto rectal ni a ecografía transrectal<sup>96</sup>.

El tiempo necesario para que la concentración del PSA en suero retorne a su nivel basal después de una manipulación depende de la naturaleza y duración de la misma así como de la vida media del PSA, estimada entre 2 y 3

días. El retorno a la concentración basal tras eyaculación se consigue a las 48 horas, mientras que tras prostatitis, retención urinaria o biopsia prostática se necesitan entre 6 y 8 semanas para alcanzar su nivel basal<sup>97</sup>

#### 1.4.3 ECOGRAFIA TRANSRECTAL

La ecografía transrectal de próstata fue descrita por primera vez por Wanatabe y cols. en 1968, su expansión hasta su uso clínico sistemático con los adelantos en tecnología ecográfica y la introducción de los protocolos de biopsia sextante sistemática por los protocolos de Hodge y cols.<sup>98</sup>

Esta técnica se ha convertido en la piedra angular de muchas intervenciones prostáticas guiadas por imagen como la biopsia, braquiterapia o crioterapia prostáticas.

##### 1.4.3.1 Anatomía ecográfica de la próstata

La zona transicional es de localización anterior y aspecto heterogéneo, mientras que la zona periférica, donde con mayor frecuencia asienta el cáncer, es posterior y de aspecto homogéneo. Con frecuencia las calcificaciones de la capsula quirúrgica destacan el plano entre la zona periférica y la transicional.<sup>99</sup>

La uretra prostática atraviesa toda la longitud de la glándula en la línea media. La luz uretral distendida tiene un aspecto hipoecoico, mientras que las calcificaciones periuretrales pueden producir una delgada línea ecogénica. El músculo liso del esfínter interno puede visualizarse como un anillo hipoecoico alrededor de la uretra prostática superior lo que confiere un aspecto acanalado proximal cuando se origina en el cuello vesical.

Las vesículas seminales se ubican por detrás de la base de la próstata, tienen aspecto sacular y liso con un tamaño aproximado de 5 cm de longitud y 2 cm de ancho con aspecto hipoecoico. En el plano transversal los conductos deferentes discurren inmediatamente encima de su vesícula homolateral, antes de dividirse caudalmente hacia la próstata cerca de la línea media. Aquí se ubican inmediatamente por dentro de la vesícula seminal antes de formar el conducto eyaculador que ocasionalmente tienen aspecto hipoecoico.

#### 1.4.3.2 Ecografía transrectal en escala de grises<sup>74</sup>

Las sondas endorectales comerciales que transmiten a frecuencias entre 6 y 10 MHz proporcionan un ángulo de barrido que se aproxima a los 180° para permitir la visualización de la totalidad de la glándula tanto en el plano transversal como sagital. El aumento de la frecuencia ofrece mayor resolución.

A medida que se incrementa la frecuencia, la porción de imagen que se encuentra en foco está más próxima al transductor. El transductor de 7 Mhz de uso frecuente produce una imagen de alta resolución con un rango focal de 1 a 4 cm del transductor. Los transductores más antiguos de menor frecuencia permiten un incremento de la resolución anterior, útil para medir el volumen glandular, pero proporcionan una peor visualización de la arquitectura interna.

La amplificación de la imagen se ajusta de tal modo que la mayor parte de la próstata sea visible sin que la imagen sea demasiado pequeña para poder detectar anomalías en la glándula. La configuración óptima del brillo conduce a una imagen de grises intermedios en la zona periférica normal que permite distinguir las lesiones en iso, hiper o hipoecoicas en relación a la intensidad de brillo de la zona periférica.

Los pacientes son examinados en decúbito lateral izquierdo o en posición de litotomía. El avance de la sonda en dirección cefálica permite la visualización de la base prostática, vesículas seminales y cuello vesical. La tracción caudal permite obtener imágenes del vértice prostático y la uretra. La angulación de la sonda hacia el escroto permite tomar imágenes más cefálicas y la anulación hacia el sacro permite una visualización más caudal. La rotación de la sonda en sentido horario da imágenes del lóbulo izquierdo y la rotación antihoraria del lóbulo derecho.

El cálculo del volumen prostático requiere la medición de las dimensiones transversal y anteroposterior en el plano axial, y la dimensión longitudinal en el plano sagital. La mayoría de las formulas aceptan que la glándula se ajusta a una forma geométrica ideal: una esfera, un elipse o un esferoide. A pesar de las imprecisiones intrínsecas de estas presunciones geométricas, todas las formulas estiman de manera fiable el volumen y peso prostático con coeficientes de correlación de más de 0.9, con los pesos de la pieza de prostatectomía radical.

La evaluación completa de la próstata durante la ecografía transrectal incluye el barrido de los planos sagital y transversal para obtener el cálculo de volumen. Se inspecciona la zona periférica y central para detectar anomalías del contorno y lesiones hipoecoicas. La ecografía debe incluir la visualización de las vesículas seminales y conductos deferentes.

#### 1.4.3.3 Diagnostico ecográfico del cáncer de próstata.

La lesión que con más frecuencia se encuentra en la exploración ecográfica es el nódulo hipoecoico. Según Shinohara y cols<sup>100</sup> esto es debido a

que la arquitectura glandular normal es sustituida por masas de células sin estructura reconocida, disminuyendo las interfases glándula – estroma y por lo tanto la cantidad de ecos reflejados. El nódulo hipoecoico suele ser único (Figura 6), pero también pueden encontrarse múltiples nódulos localizados en la zona periférica o diseminados por toda la glándula. En algunos pacientes debido a la extensión del cáncer se observa un área hipoecoica más que un nódulo, que afecta a una parte importante de la zona periférica pudiendo extenderse también a la zona transicional. En ocasiones el tumor afectará a toda la zona periférica produciéndose un fenómeno de inversión de la reflectividad ecogénica entre la zona periférica y la transicional<sup>101</sup>.



Figura 6. Imagen ecográfica de nódulo hipoecoico.<sup>101</sup>

Aunque la patología que con más frecuencia se asocia al nódulo hipoecoico es el cáncer de próstata, existen otras patologías benignas: áreas de hiperplasia benigna, infartos (Figura 7), procesos inflamatorios, atrofia

glandular y estructuras anatómicas normales (vasos sanguíneos, tejido muscular liso del ápex prostático o la entrada de las vesículas seminales) que pueden producir un área hipoecoica<sup>102</sup>.

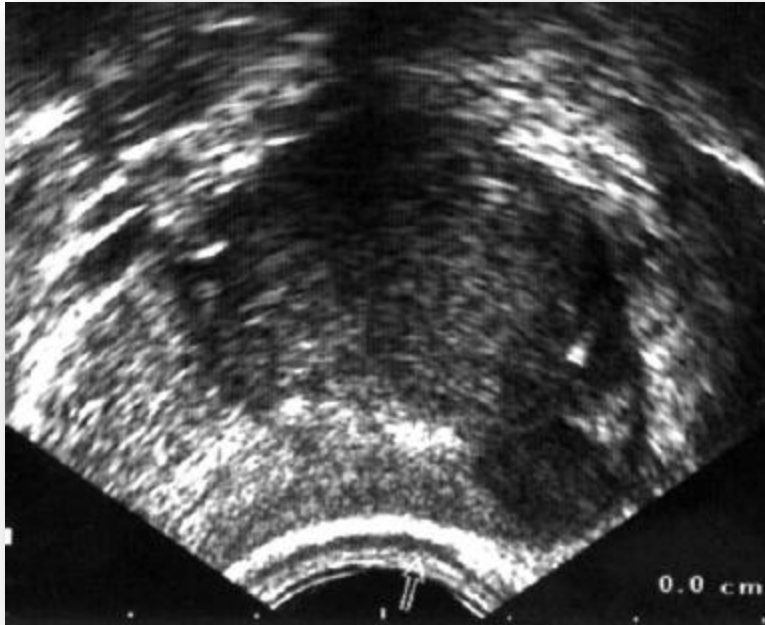


Figura 7. Nódulo hipoecoico correspondiente a infarto prostático<sup>101</sup>.

La incidencia de los nódulos hipoecoicos en la literatura está en función de la frecuencia del transductor utilizado, los criterios que se hayan seguido para la selección de los pacientes y la experiencia del médico que realice la exploración. Esta frecuencia varía entre el 9% y el 90%<sup>103</sup>.

La incidencia de cáncer de próstata en los nódulos hipoecoicos también es muy variable oscilando entre el 11% y el 69%<sup>103</sup> estando en función de los hallazgos al tacto rectal y de los niveles de PSA. Cuando al nódulo hipoecoico se le asocia un tacto rectal patológico la incidencia de cáncer es del 36%-76% frente al 4,8%-36% cuando el tacto es normal<sup>104</sup>, si se asocia a una elevación

del PSA la incidencia será del 35%-55% frente al 4%-12% cuando el PSA es normal<sup>102,104</sup> y cuando al nódulo hipoecoico se añade la positividad de los otros dos test la incidencia de cáncer es del 60%-78,5% frente al 2%-5% cuando ambos test son negativos<sup>104</sup>.

No se ha logrado esclarecer una hipotética asociación entre la morfología del nódulo hipoecoico y la existencia o no de cáncer. Harper y cols.<sup>105</sup> defienden que en los nódulos hipoecoicos de la zona periférica que presentaron una definición muy clara y lineal con el resto de la zona periférica, no se encontró ninguna alteración patológica en la biopsia. Observaron que estos nódulos desaparecían al pasar el paciente de la postura de decúbito lateral izquierdo a la contralateral o a la de litotomía, interpretándolos como artefactos posturales o seudolesiones. Sperandeo y cols.<sup>106</sup> mediante presión con el transductor transrectal clasificaron los nódulos hipoecoicos en deformables (cambios en la longitud del eje perpendicular) y no deformables; encontraron cáncer de próstata en el 92,6% de los nódulos no deformables y solo 20,5% en los deformables, pero sigue siendo necesaria la biopsia de todos los nódulos hipoecoicos.

La presentación del cáncer de próstata como nódulo hiperecoico es muy baja alrededor del 1-2%<sup>107</sup> (figura 8). Esto es debido a que tumores generalmente de alto grado y volumen sufren una necrosis central (comedonecrosis) originándose una cavidad llena de detritus eosinofílicos que posteriormente sufrirán un proceso de calcificación distrófica. Este fenómeno es muy frecuente en los carcinomas ductales que suponen el 1,3% de los adenocarcinomas de próstata en su forma pura y el 4,8% en su forma mixta (asociado a cáncer acinar) y en los carcinomas de patrón cribiforme<sup>108</sup>.





Figura 8. Cáncer de próstata como nódulo hiperecogénico <sup>101</sup>

Cuando el nódulo hiperecogénico no está rodeado de un área de ecogenicidad disminuida, está bien delimitado y presenta un patrón más uniforme respetando el límite entre la zona periférica y la transicional, suele tener una etiología benigna.

Clásicamente se consideraba que un 25%-30% de los tumores de próstata eran isoecoicos, no diferenciándose ecográficamente del resto de la zona periférica<sup>109</sup>. Aunque se ha comprobado que los tumores isoecoicos tienen generalmente menor volumen, no se ha observado diferencia en otros parámetros como score de Gleason, afectación extracapsular o invasión de vesículas seminales.

En algunas ocasiones el cáncer de próstata se puede sospechar por lo que algunos autores han denominado como signos indirectos o signos de alarma<sup>110</sup> como: asimetría de la zona periférica, deformidades del contorno, ecograma abigarrado y distorsión o desaparición de la anatomía interna de la glándula.

#### 1.4.4 BIOPSIA PROSTATICA

La biopsia prostática transrectal ecodirigida constituye el procedimiento de referencia para el diagnóstico del cáncer de próstata. Está indicada su realización en los casos de sospecha de cáncer de próstata en función de los valores del PSA y del tacto rectal prostático<sup>75</sup>

La biopsia de la próstata por vía transrectal fue propuesta por Astraldi en 1937. En 1980 se describió la biopsia de la próstata ecodirigida utilizando la vía transperineal, en 1981 se describió la vía transrectal ecodirigida y en 1989 Torp-Pedersen comunicó sus resultados de biopsia transrectal ecodirigida con un dispositivo automático de punción<sup>111</sup>.

##### 1.4.4.1 Preparación del paciente para la biopsia

Es necesaria la suspensión de la medicación antiagregante y anticoagulante entre 7 y 10 días antes de la realización de la biopsia, sustituyéndola en caso de necesidad por heparina de bajo peso molecular.

Se recomienda la profilaxis antibiótica con un nivel de evidencia 1b, aunque está por definir la pauta y duración óptima, se recomienda la utilización de fluoroquinolonas como el ciprofloxacino o el ofloxacino<sup>75</sup>.

La preparación rectal mediante enema de limpieza antes de la realización de la biopsia permite disminuir la cantidad de heces en el recto, permitiendo una ventana acústica superior para las imágenes de la próstata así como reduce el riesgo de infecciones al disminuir el número bacterias en el recto.

La biopsia transrectal es un procedimiento bastante bien tolerado debido a la relativa insensibilidad de la pared anterior del recto y a los dispositivos

automáticos de biopsia que se utilizan en la actualidad. A pesar de ello, aproximadamente entre el 65% y el 90% de los pacientes experimentan discomfort durante el procedimiento<sup>112</sup>.

En la revisión realizada por Herranz y cols<sup>113</sup> de los estudios aleatorizados encontrados en la literatura sobre el dolor en la biopsia prostática transrectal, se observa que la percepción del dolor por parte del paciente cuando se utiliza una técnica anestésica es significativamente menor que cuando no se utiliza, salvo en dos estudios y que la infiltración anestésica periprostática es superior significativamente en todos los estudios a la intrarrectal. Aunque según los mismos autores, está por definir cuál es la mejor técnica de aplicación de anestesia periprostática.

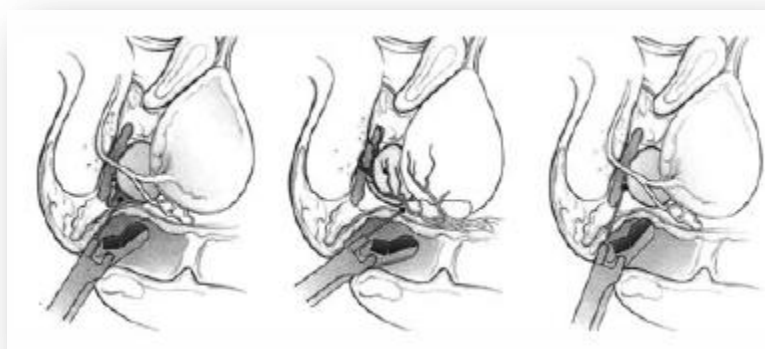


Figura 9. Inyección periprostatica de anestesia según Matlaga y cols<sup>113</sup>.

En las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología<sup>75</sup>, el bloqueo nervioso periprostático con anestesia se recomienda en cualquiera de sus formas con un nivel de evidencia 1b

#### 1.4.4.2. Técnica de biopsia prostática transrectal.

En 1989, Hodge y cols<sup>98</sup>. publicaron su técnica de biopsia sextante en una serie de 136 pacientes con tacto rectal anormal, obteniendo un aumento del rendimiento en el diagnóstico del cáncer de próstata al compararlo con la hasta entonces biopsia dirigida a los nódulos hipoeoicos. Estos autores consideraron que la longitud media de la próstata es de 4 cm. y sugirieron que tomando 3 cilindros de cada lóbulo con un 1 cm. de separación diagnosticarían los tumores con volúmenes de 1 cc o mayores. Con esta técnica se obtienen 6 cilindros de la línea parasagital a medio camino entre el borde lateral y la línea media de la próstata en ambos lóbulos a la altura de la base, porción media y ápex (Figura 10).

En 1995 Stamey<sup>114</sup>, propuso el desplazamiento lateral de las punciones con el objetivo de incluir no solo más cantidad de zona periférica (ZP) en cada cilindro sino también incluir la porción anterior de dicha zona (Figura 10). Comprobándose posteriormente en otro estudio que con esta técnica de biopsia sextante lateral se aumentaba el rendimiento en un 14,6% con respecto a la biopsia sextante clásica.

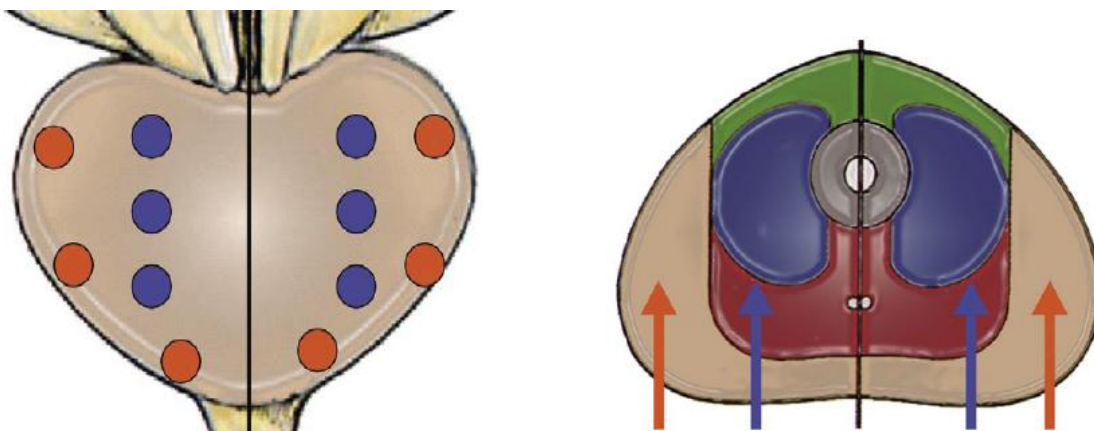


Figura 10. Técnica de biopsia sextante. En azul la técnica de Hodge y en rojo la modificación propuesta por Stamey<sup>113</sup>.

Pronto se pusieron de manifiesto las limitaciones de esta técnica de biopsia en el diagnóstico del cáncer de próstata. Trabajos como los de Levine<sup>115</sup> Stroumbakis<sup>116</sup> y Epstein<sup>117</sup> ponen de manifiesto que entre el 20% y el 30% de los pacientes con cáncer de próstata no van a ser diagnosticados con una única serie de biopsia sextante.

Debido a que aproximadamente entre el 20% y el 30% de los tumores se originan en la zona de transición (ZT) de la glándula, Fleshner y cols<sup>118</sup> encontraron cáncer de forma aislada en la ZT en menos del 5% de las biopsias, pero este porcentaje aumentó al 16% cuando los pacientes fueron sometidos a rebiopsia por biopsias previas negativas. Según estos autores el rendimiento del muestreo rutinario de la ZT en la biopsia inicial es insuficiente, pero debería de contemplarse en las sucesivas biopsias.

Debido al insuficiente rendimiento diagnóstico de la biopsia sextante, algunos autores diseñaron técnicas de biopsia basadas en el aumento del número de cilindros y biopsia de otras regiones de la próstata.

Eskew y cols.<sup>119</sup> en 1997 dividieron la próstata en 5 regiones: una media, dos laterales (se corresponden con los lugares de la biopsia sextante) y otras dos externas (se corresponden con el asta anterior de la ZP y con la zona en la que Stamey realiza la biopsia sextante periférica) (Figura 11). El número de punciones-biopsias con esta técnica es de 13 (3 en la media, 3 en cada lateral y 2 en cada región externa). Cuando la próstata fue mayor de 50 cc. extrajeron 1 cilindro más de cada región (18 cilindros). En su serie de 119 pacientes las biopsias de las regiones adicionales (media y externas) aumentaron la detección de cáncer en un 35%, situándose el 88% de los tumores en las zonas externas.

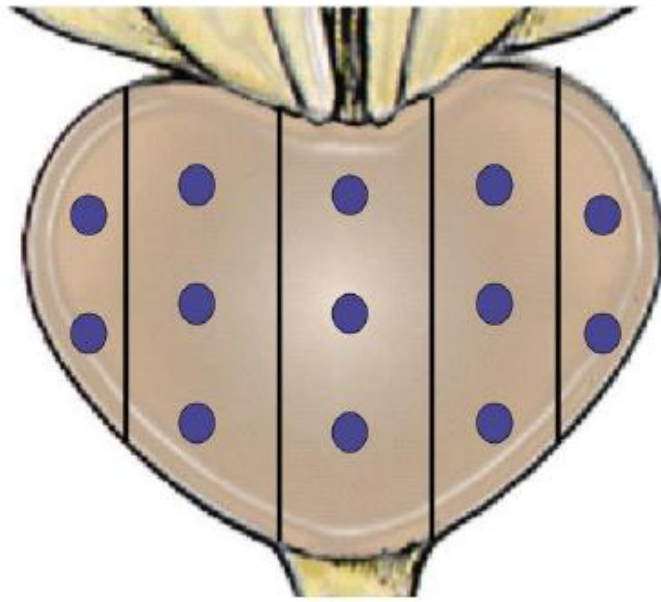


Figura 11. Esquema de biopsia prostática de Eskew<sup>113</sup>.

Babaian y cols.<sup>120</sup> en el año 2000 comunicaron su técnica de biopsia con la extracción de 11 cilindros. Además de los cilindros típicos de la biopsia sextante, extraen 1 cilindro de cada asta anterior de la zona periférica, 2 de la zona transicional y 1 de la región media (Figura 12). Esta técnica incrementó en un 33% el diagnóstico de cáncer con respecto a la sextante clásica.

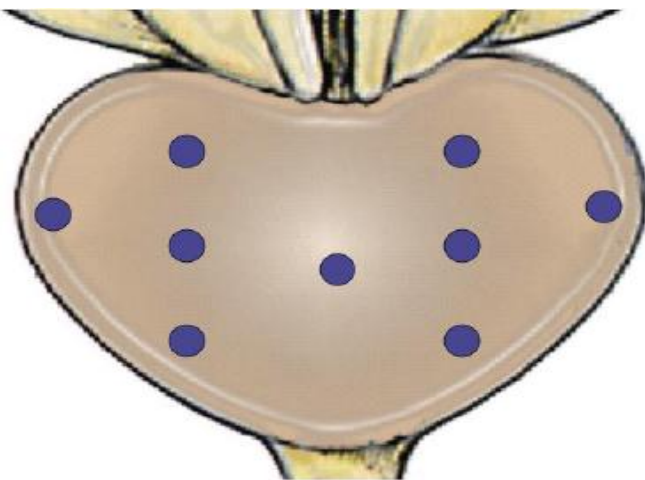


Figura 12. Técnica de biopsia prostática de Babarian, hay que añadir las dos muestras de la zona transicional<sup>113</sup>.

Presti y cols.<sup>121</sup> también en el año 2000 comunicaron su experiencia en 483 pacientes con su técnica de biopsia de 10 cilindros. A los 6 cilindros de la técnica sextante clásica se le añadieron 2 de cada zona más lateral (Figura 13). Según los autores con esta técnica se detectaron el 96% de los tumores. Eliminando las dos biopsias de la base de la biopsia sextante solo disminuían la detección de cáncer en un 1%, aconsejando la técnica de 8 biopsias.

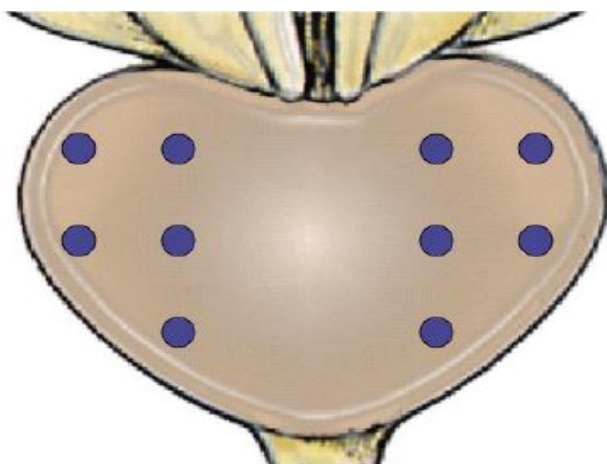


Figura 13. Técnica de biopsia prostática de Presti. Eliminar las dos biopsias de la base solo disminuye un 1% la rentabilidad diagnóstica<sup>113</sup>.

Taille y cols.<sup>122</sup> en el año 2003 comunicaron su técnica de biopsia mediante “21 cilindros”. Se realizó primero una biopsia sextante clásica con un ángulo de 45°, posteriormente 3 biopsias en cada zona más lateral (modificación de Stamey) con un ángulo de 80° de la base al ápex, después 3 biopsias de cada zona transicional y finalmente 3 biopsias de la región media de la zona periférica (Figura 14). En el 31,3% de los 303 pacientes se diagnosticó cáncer frente al 22,7% que diagnosticó la biopsia sextante ( $p < 0,0001$ ), en el 28,3% con la técnica de 12 biopsias (sextante más laterales) ( $p < 0,0001$ ) y en el 30,7% con la técnica de 18 biopsias (sextante más laterales más zona transicional)



( $p=0,023$ ). Resaltando que las 3 biopsias de la región media de la zona periférica no incrementaron de forma significativa ( $p=0,48$ ) el rendimiento de la biopsia.

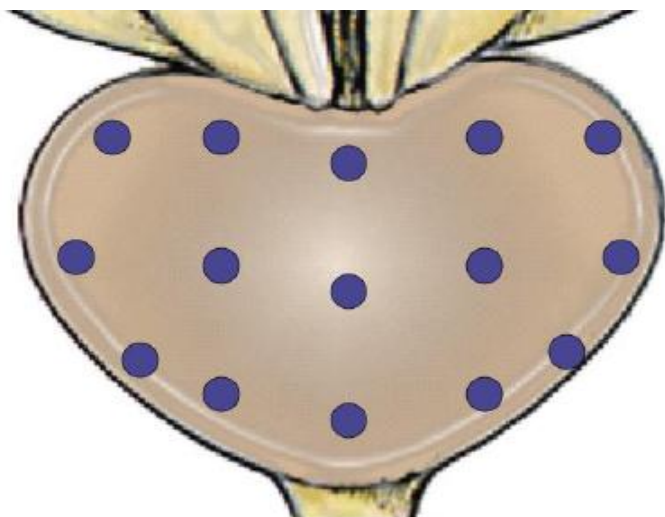


Figura 14. Esquema de biopsia prostática de Taille. Hay que añadir 3 cilindros en la zona transicional de cada lóbulo<sup>113</sup>.

Damiano y cols.<sup>123</sup> comunicaron sus resultados en una serie de 165 pacientes con una técnica de 14 biopsias, una sextante clásica más 2 laterales, 4 de la zona transicional y 2 de la zona central (Figura 15). La detección de cáncer según el esquema sextante clásico, de 8 y de 14 biopsias fue del 30,9%, 36,9% y 40%. La diferencia entre la biopsia sextante y la de 8 cilindros en las próstatas menores de 50 cc fue de 30,9% frente a 39,8%, en cambio cuando la glándula fue mayor de 50 cc no hubo diferencias significativas (30,7% frente a 30,8%). Las diferencias de la técnica de 8 cilindros frente a la de 14 en las próstatas menores de 50 cc fue pequeña (39,8% frente a 41,5%), siendo algo mayor en las glándulas mayores de 50 cc (30,8% frente a 36,5%).



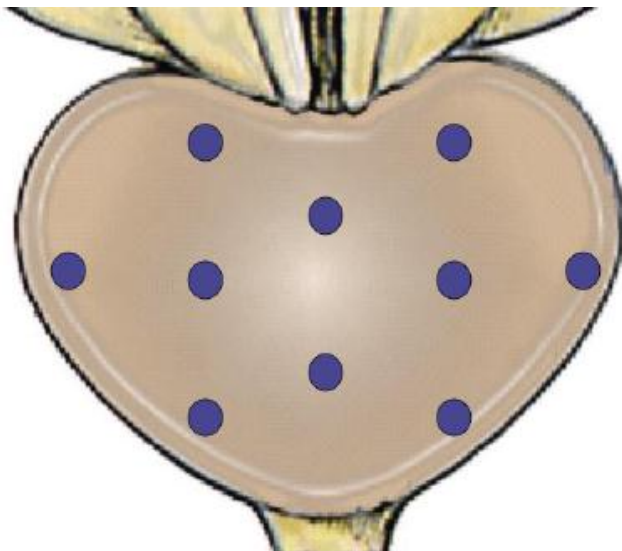


Figura 15. Técnica de biopsia de Damiano. Hay que añadir dos cilindros en la zona transicional de cada lóbulo<sup>113</sup>.

El aumento de cilindros y de las regiones biopsiadas ha supuesto un aumento del rendimiento diagnóstico del procedimiento entre el 19,4% y el 37,9% cuando se compara con la biopsia sextante clásica dentro del mismo estudio (Tabla 3)

Autor	Pacientes	Tipo de biopsia	Aumento con respecto a la bx. sextante
Eskew (19)	48	5 áreas (13-18) cilindros	35%
Babaian (21)	362	11 cilindros	33%
Presti (22)	483	10 cilindros	20,5%
		8 cilindros	19,3%
Taille (24)	303	21 cilindros	37,9%
Daminao (25)	165	14 cilindros	29,4%
		8 cilindros	19,4%

Tabla 3. Incremento de la rentabilidad diagnóstica de las técnicas de biopsia ampliada frente a la biopsia sextante clásica<sup>113</sup>.

Según las recomendaciones de la EAU<sup>75</sup> con un nivel de evidencia científica 1a, la biopsia sextante se considera insuficiente. El número de cilindros en próstatas de menos de 50 cc ha de ser como mínimo 8. En las próstatas de mayor tamaño ese número ha de ser mayor, aunque por encima de 12 cilindros no se han demostrado ventajas adicionales en el diagnóstico. Las zonas sospechosas mediante tacto rectal o ecografía han de ser biopsiadas de forma adicional.

#### 1.4.4.3. Complicaciones de la biopsia prostática.

##### *1.4.4.3.1 Infección postbiopsia*

Aunque existen casos descritos de sepsis grave, la mayoría de las ocasiones se limitan a infección sintomática de las vías urinarias y a enfermedad febril de bajo grado que pueden tratarse fácilmente con antibioterapia, en la mayoría de los casos tanto la bacteriuria como la bacteriemia cursan de forma asintomática. Según las series, el 2% de los pacientes llegan a desarrollar una infección urinaria febril, bacteriemia o prostatitis aguda necesitando hospitalización<sup>124</sup>. La utilización profiláctica de antibióticos y el uso de rutina de enemas de limpieza han contribuido al descenso de las tasas de infección significativa.

##### *1.4.4.3.2 Hemorragia*

Es la complicación más frecuente después de biopsia prostática. La hematuria puede llegar a encontrarse hasta en el 63% de los pacientes, desarrollándose retención por coágulos solo en el 0.7% de los casos. La

hemorragia rectal es frecuente y típicamente menor que cede con la compresión, aunque en ocasiones puede requerir control mediante anoscopia.

La hematospermia es la complicación más frecuente pudiendo alcanzar el 50% de los casos y puede durar hasta 6 semanas tras la biopsia.

#### 1.4.4.3.3 Retención aguda de orina

La tasa de retención urinaria es del 0.2-0.4%, requiriendo cateterismo transitorio con buena tasa de éxito con la retirada. Esta complicación es más frecuente en pacientes con sintomatología importante del tracto urinario inferior y próstatas de gran tamaño.

Complications	% of biopsies
Haematospermia	37.4
Haematuria > 1 day	14.5
Rectal bleeding < 2 days	2.2
Prostatitis	1.0
Fever >38.5°C (101.3°F)	0.8
Epididymitis	0.7
Rectal bleeding > 2 days ± requiring surgical intervention	0.7
Urinary retention	0.2
Other complications requiring hospitalization	0.3

Tabla 4. Complicaciones de la biopsia prostática transrectal<sup>75</sup>.

## **1.5 DIAGNOSTICO PRECOZ**

El screening poblacional se define como el estudio de pacientes asintomáticos en riesgo de padecer la enfermedad. Esto habitualmente forma parte de una guía o estudio y es iniciado por el clínico. Sin embargo la detección precoz o screening oportunista se basa en el estudio de casos

individuales y es iniciado por el propio paciente de forma voluntaria. En ambos casos el objetivo fundamental es el incremento de la supervivencia<sup>125</sup>.

Trabajos como los de los grupos del Tyrol austriaco<sup>126</sup> y Québec en Canadá<sup>127</sup> han demostrado resultados contradictorios acerca del beneficio en la supervivencia del screening poblacional del cáncer de próstata lo que no ha permitido establecer una postura común al respecto entre la comunidad científica.

Los dos estudios randomizados con mayor número de pacientes han sido publicados en 2009: “The prostate Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial”<sup>128</sup> y “The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)”<sup>129</sup>.

El estudio PLCO fue realizado en 10 centros de Estados Unidos, randomizando un total de 76.693 pacientes a ser sometidos a PSA y tacto rectal anual o no ser sometidos a ninguna prueba. Tras 7 años de seguimiento la incidencia de cáncer de próstata por 10.000 habitantes / año fue de 116 (2.820 cánceres) en el grupo de screening, y de 95 (2.322) en el grupo control (Figura 16).

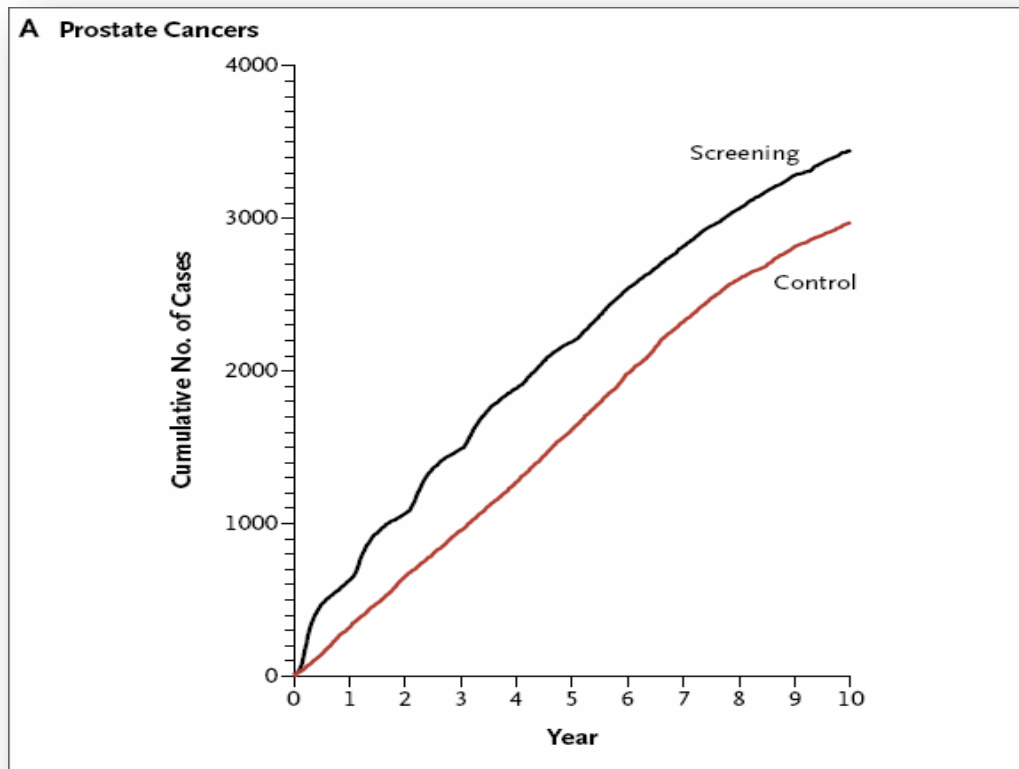


Figura 16. Casos diagnosticados de cáncer de próstata en el estudio PLCO<sup>128</sup>

La incidencia de muerte por cada 10.000 habitantes / año fue de 2 (50 muertes) en el grupo de screening y de 1.7 (44 muertes) en el grupo control, concluyendo que la mortalidad cáncer específica es muy baja y que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del estudio (Figura 17).

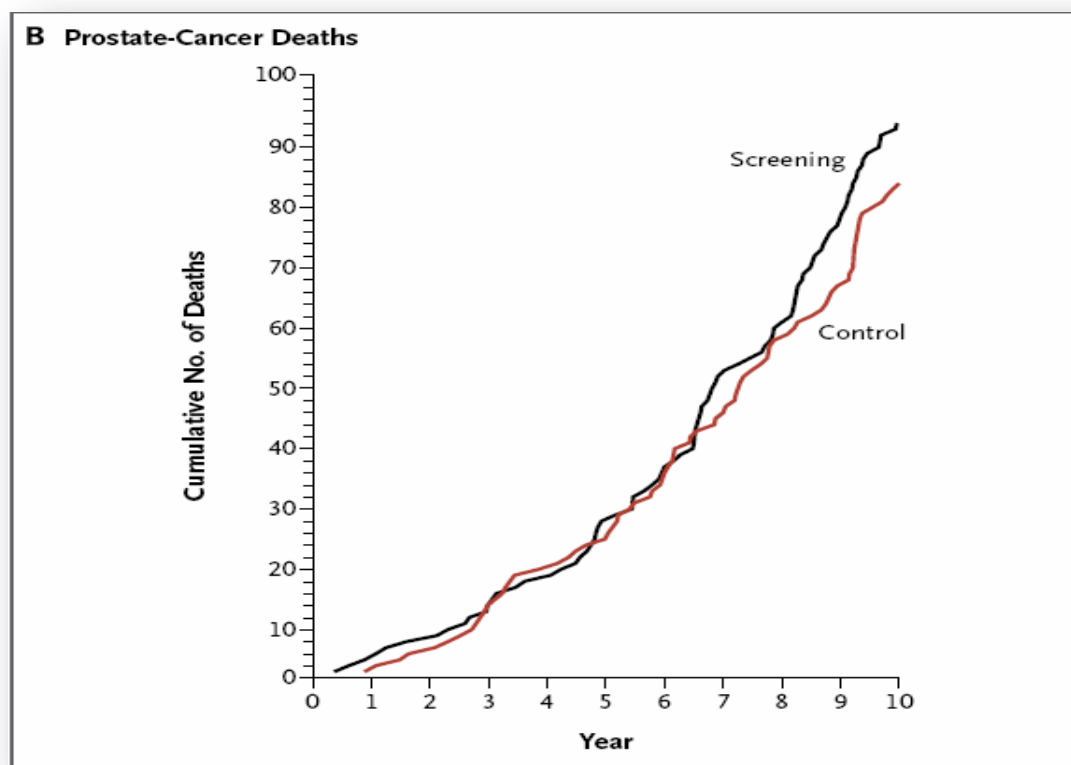


Figura 17. Mortalidad cáncer específica en el estudio PLCO<sup>128</sup>.

El estudio ERSPC incluyó un total de 162.243 pacientes de siete países Europeos con edades comprendidas entre 55 y 69 años. Los pacientes fueron asignados de forma randomizada a un programa de screening mediante PSA anual o no realización de PSA. Tras 9 años de seguimiento la incidencia de cáncer de próstata en el grupo de screening fue del 8.2% y del 4.8 % en el grupo control.

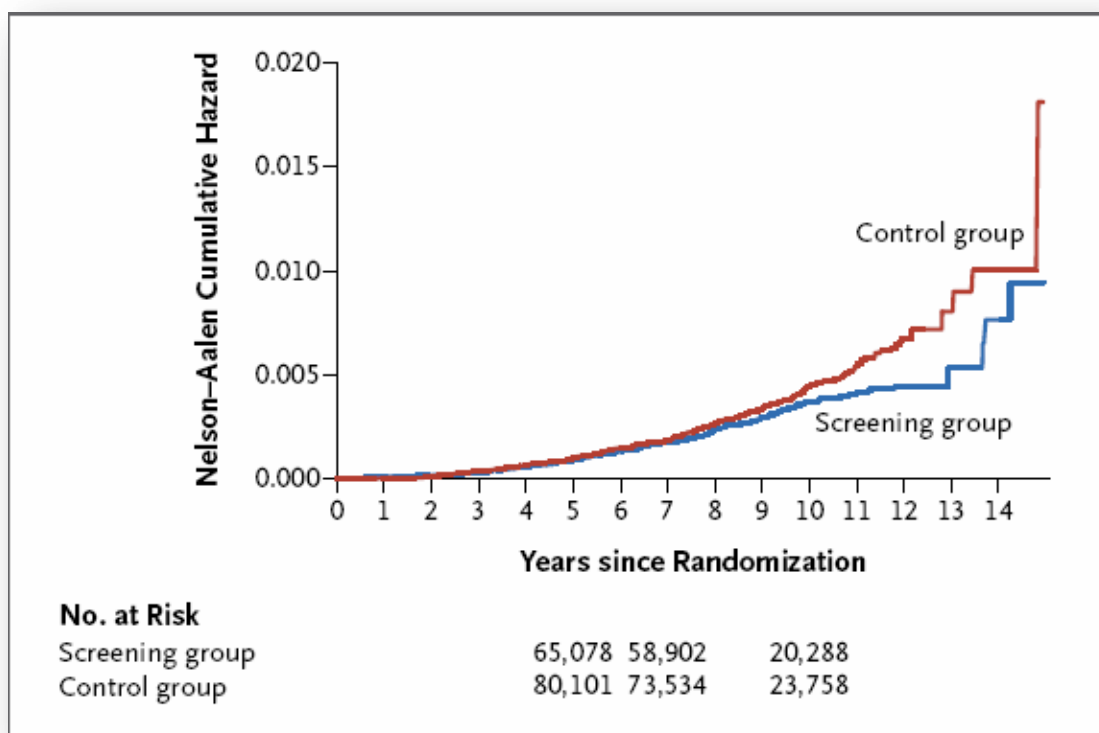


Figura 18. Incidencia cáncer de próstata entre grupos Estudio ERSPC<sup>129</sup>

La diferencia absoluta del riesgo fue de 0.71 muertes por cada 1000 hombres. Esto implica que 1410 varones necesitan ser sometidos a screening y 48 casos tratados para prevenir una muerte por cáncer de próstata.

Según este estudio el screening basado en la realización de PSA anual reduce la mortalidad cáncer específica en un 20% pero se asocia a un alto riesgo de sobre-diagnósticos.

Basándose en los resultados de estos dos importantes estudios, la mayoría de las sociedades urológicas concluyen que el screening poblacional para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata no está indicado. Solamente debe ofrecerse screening oportunista a pacientes convenientemente informados. Los dos puntos que permanecen sin resolver son: la edad de inicio para el diagnóstico precoz y el intervalo en el que se tienen que realizar el tacto rectal y el PSA.

## **1.6 ESTADIFICACION DEL CANCER DE PROSTATA**

El sistema actualmente utilizado para la estadificación local y a distancia del cáncer de próstata es la clasificación TNM <sup>72</sup> del año 2009, donde la T determina el grado de afectación local, N la afectación tumoral de los ganglios linfáticos y la M la afectación metastática a distancia.

### **T - Tumor primario**

TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Ausencia de datos de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible en las pruebas de imagen
T1a	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido resecado
T1b	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido resecado
T1c	Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de antígeno prostático específico [PSA])
T2	Tumor limitado a la próstata <sup>1</sup>
T2a	El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
T2b	El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
T2c	El tumor afecta a los dos lóbulos
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática <sup>2</sup>
T3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
T3b	El tumor invade una o ambas vesículas seminales
T4	El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

### **N - Ganglios linfáticos regionales<sup>3</sup>**

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis ganglionares regionales



**M - Metástasis a distancia<sup>4</sup>**

MX	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Huesos
M1c	Otros focos

Figura 19. Clasificación TNM del cáncer de prostata<sup>72</sup>

### 1.6.1 ESTADIFICACION T

La distinción entre la enfermedad intracapsular (T1-T2) y extracapsular (T3-T4) tiene un importante impacto sobre las decisiones terapéuticas.

#### 1.6.1.1. Tacto Rectal

Tiende a la subestadificación del tumor, con una correlación con el estadio anatomopatológico inferior al 50%<sup>130</sup>, aunque solo serian precisas exploraciones más exhaustivas en casos seleccionados en los que la estatificación altere la decisión terapéutica.

#### 1.6.1.2. PSA

El PSA se eleva con la edad, no obstante cuando se mide la concentración de PSA en un paciente dado, parece tener una capacidad limitada para predecir el estado anatomopatológico con exactitud. No existe una correlación directa entre la concentración de PSA y el estadio clínico y anatomopatológico del tumor<sup>131</sup>.

La capacidad de las formas moleculares del PSA de predecir el estadio T sigue siendo controvertida. No parece que el porcentaje de PSA sérico libre sea capaz de predecir una enfermedad limitada al órgano en la población general, aunque podría predecir anatomías patológicas favorables en pacientes con tacto rectal normal y PSA entre 4-10 ng/ml.<sup>132</sup>

#### 1.6.1.3 Ecografía Transrectal

Tan solo el 60% de los tumores son visibles mediante esta técnica, y el resto no visibles según su ecogenicidad, no permitiendo determinar la extensión del tumor con exactitud suficiente para recomendar su uso sistemático en la estadificación<sup>133</sup>. La adición del Doppler de potencia en color y medios de contraste permiten incrementar la rentabilidad en la estadificación local gracias a la visualización de vasos que atraviesan la capsula en los tumores con afectación extracapsular, aunque estos resultados tienen una gran relación con el explorador que realiza la ecografía<sup>134</sup>

Los principales factores indicadores de afectación extracapsular en la ecografía transrectal son la invasión de la grasa periprostatica y la afectación tumoral de las vesículas seminales:

##### *1.6.1.3.1 Afectación de la grasa periprostática*

La cápsula prostática se considera como una expansión del estroma fibromuscular con una composición variable de fibras de músculo liso según el área anatómica evaluada. Esta cápsula es incompleta, está ausente en el ápex prostático y en la base de la próstata, siendo inseparable de la porción glandular. Su espesor oscila entre los 0,5 y los 2 mm. Debido a su ausencia de

glándulas, ecográficamente se debería de identificar como una estructura hipoecoica que rodeara de forma parcial la próstata, pero por su pequeño grosor es muy difícil de identificar en la ecografía. Lo que se observa en la ecografía es la diferencia de ecogenicidad existente entre la próstata y el tejido graso que la rodea, lo que se denomina “ecograma capsular”<sup>135</sup>.

La mayoría de los autores coinciden en considerar a las alteraciones que se observan en la banda hiperecoica que rodea a la glándula, en continuidad con un nódulo hipoecoico, como un signo de invasión extracapsular<sup>136</sup>. La invasión de la grasa periprostática por el tumor se sospechará si existe: deformación del ecograma capsular por la protrusión de un nódulo hipoecoico, emisión de prolongaciones digitiformes hipoecoicas sin solución de continuidad con el nódulo hipoecoico o desaparición del ecograma capsular entre la próstata y las estructuras vecinas, generalmente con el recto.

Con los transductores ecográficos de 7-7,5 Mhz de frecuencia utilizados en la actualidad la sensibilidad para detectar la invasión del espacio periprostático es del 38%-63% con una especificidad del 76%-90% y un valor predictivo positivo del 55%-94%<sup>137</sup>. Esta baja rentabilidad de la ecografía en la detección de la extensión extracapsular es debido a varias razones: la enfermedad extracapsular microscópica o focal es indetectable mediante esta técnica, las alteraciones del ecograma capsular no siempre son debidos al tumor, pudiendo deberse a tractos fibrosos o neurovasculares y a que un porcentaje de pacientes no despreciable sometidos a prostatectomía radical no presentaban nódulo hipoecoico identificable, no cumpliéndose el requisito previo para la identificación de la afectación extracapsular<sup>101</sup>.

#### *1.6.1.3.2 Afectación de las vesículas seminales*

La sensibilidad de la ecografía para la detección de la invasión de las vesículas seminales es del 14%-90%, la especificidad del 76%-100% y el valor predictivo positivo del 24%-100%<sup>138</sup>

No existe una unanimidad de criterio para definir cuál o cuáles son los signos ecográficos de sospecha de invasión de las vesículas seminales. Se han descrito los siguientes<sup>139</sup>: asimetría, dilatación, signo de la “adhesión” (obliteración del ángulo prostato-seminal) parcial o total, desplazamiento anterior de la vesícula en relación con la pared rectal mayor de 1 cm, hiperecogenicidad en alguna zona de la vesícula y existencia de una zona hipoecoica en la base de la próstata adyacente a la vesícula seminal. La combinación de 2 o más signos aumenta la probabilidad de que exista la invasión.

#### 1.6.1.4 Resonancia Nuclear Magnética (RMN)

Pese a representar un estándar técnico elevado, esta técnica no es suficientemente fiable como para obligar su uso en la evaluación de la invasión local del tumor<sup>140</sup>.

El cáncer de próstata aparece típicamente como una lesión hipointensa en T2. La capacidad de la RMN para el diagnóstico de cáncer de próstata es mayor para lesiones mayores de 5 mm y localizadas en la zona periférica de la glándula, al no confundirse con los cambios de la hiperplasia prostática benigna<sup>141</sup>.

Actualmente existen dos modalidades de RMN que intentan definir con mayor exactitud el grado de afectación local en el cáncer de próstata como son la RMN endorectal (RMN-e) y la espectroscopia por RMN (ERMN). A pesar de

sus beneficios potenciales, estas técnicas cuentan con varias limitaciones como la dificultad para interpretar cambios de señal como son la hemorragia postbiopsia, alteraciones inflamatorias de la próstata, y la variabilidad interobservador entre radiólogos especializados y no especializados, pudiendo dar lugar a una estimación deficiente o excesiva de la presencia tumoral y la extensión local de la enfermedad.

#### *1.6.1.4.1 RMN-e*

Puede permitir una estadificación local más exacta al complementar las variables clínicas existentes mediante mejoras de la caracterización espacial de la anatomía zonal de la próstata y los cambios moleculares<sup>142</sup>. Así mismo, aporta un valor adicional significativo en la determinación de la afectación extracapsular y de las vesículas seminales cuando es interpretada por radiólogos expertos<sup>143</sup>.

Al evaluar la utilidad de la RMN-e en la utilidad para predecir la afectación confinada al órgano, el mayor beneficio se observó en los grupos de riesgo alto e intermedio, obteniéndose mejores resultados con la combinación de RMN con contraste dinámico y ponderada en T2<sup>144</sup>

#### *1.6.1.4.2 ERMN*

Permite evaluar el metabolismo tumoral mediante una representación de concentraciones relativas de citrato, colina, creatinina y poliaminas. Las diferencias en las concentraciones de estos metabolitos químicos entre tejidos prostáticos normales y malignos permiten una mejor localización del tumor en la zona periférica, aumentando la exactitud de detección de la extensión

extracapsular , correspondiendo al patrón típico aquel consistente en niveles altos de colina y bajos de citrato<sup>145</sup>. Así mismo se han demostrado correlaciones entre el patrón de las señales metabólicas y una puntuación de Gleason anatomopatológica, permitiendo evaluar la agresividad del cáncer de próstata.

### 1.6.2 ESTADIFICACION N

La probabilidad de afectación ganglionar por cáncer de próstata es inferior al 10% según los diferentes nomogramas en pacientes con PSA inferior a 20 ng/ml, estadio clínico T2a o inferior y puntuación Gleason con valor de 6 o inferior<sup>146</sup>. El método de referencia para valorar la afectación ganglionar es la linfadenectomía quirúrgica (ver apartado 1.8.2 linfadenectomía)

Actualmente tanto la TC como la RMN han demostrado ser similares en cuanto a la eficacia diagnóstica de la afectación ganglionar, siendo el incremento de tamaño de los ganglios respecto a la normalidad el criterio para definir la presencia de adenopatías. El umbral recomendado es de 1 cm para los ganglios ovales y 0,8 cm para los ganglios redondos<sup>147</sup>

Recientemente se ha propuesto el uso de RMN de alta resolución con partículas ultrapequeñas de óxido de hierro superparamagnético linfotropas en la detección de metástasis ganglionares de pequeño tamaño ocultas. El diagnóstico se basa en la incapacidad de la célula tumoral para captar estas partículas, lo que condiciona una mayor intensidad de señal de las adenopatías inclusive en aquellas que no cumplen criterios convencionales de metástasis<sup>148</sup>.

La utilidad del PET-TAC Colina ha de interpretarse con cautela debido a la escasa experiencia en su utilización, la dificultad para interpretar los

resultados negativos y la imposibilidad para detectar metástasis ganglionares inferiores a 5 mm; aunque su rendimiento es presenta una mayor especificidad con la misma sensibilidad que los nomogramas en la predicción de la afectación ganglionar metastásica<sup>149</sup>.

### 1.6.3 ESTADIFICACION M

La extensión a distancia en el cáncer de próstata se produce en los ganglios retroperitoneales, vísceras abdominales y huesos, siendo las metástasis óseas las responsables en la mayoría de los casos de la progresión clínica de la enfermedad, encontrándose presentes en el 80 % de los pacientes que fallecen por cáncer de próstata metastásico<sup>150</sup>. Estas metástasis son fundamentalmente de tipo osteoblástico, aunque también existen las osteolíticas, distribuyéndose principalmente por el esqueleto axial, sobre todo en la columna vertebral, fémur, pelvis, costillas, humero y cráneo.

La existencia de dolor óseo en un paciente con cáncer de próstata hace muy probable la existencia de metástasis óseas, estando estas presentes en pacientes sin dolor en el 43% de los casos, lo que indica un bajo valor predictivo de la clínica<sup>151</sup>.

La presencia de un valor de PSA previo al tratamiento superior a 100 ng/ml es el indicador aislado más importante de enfermedad metastásica con un valor predictivo positivo del 100%. Una concentración sérica elevada de fosfatasa alcalina ósea puede indicar la presencia de metástasis en un 70% de los casos. Así mismo la combinación de ésta con el PSA aumenta la eficacia diagnóstica hasta en un 98%, siendo la fosfatasa alcalina el marcador que mejor se correlaciona con la extensión de la enfermedad<sup>152</sup>.

La gammagrafía ósea constituye en la actualidad el método más sensible para el diagnóstico de las metástasis óseas<sup>75</sup> (Figura 20). En el trabajo de Abuzallouf y cols<sup>153</sup> se analizaron las variables predictivas de afectación ósea por cáncer de próstata con el fin de limitar las indicaciones de gammagrafía ósea en pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de próstata. En el citado trabajo se revisaron 23 estudios, incluyéndose un total de 8644 pacientes, encontrando metástasis óseas en 1453, siendo los factores predictivos de afectación ósea el PSA, Gleason y estadio local.

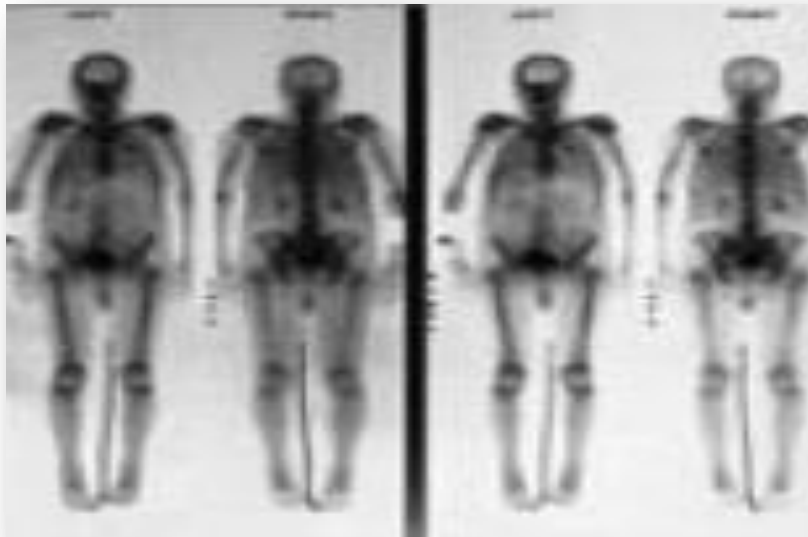


Figura 20. Gammagrafía ósea con evidencia de metástasis.

Solo en 7 casos hubo metástasis óseas con PSA inferior a 10 ng/ml, existiendo en todos los pacientes dolor óseo, encontrando metástasis óseas en el 16% de los pacientes con un PSA superior a 20 ng/ml. El grado de Gleason de 7 o inferior presentó metástasis óseas en un 5.6% de los casos, mientras que 8 o superior puso de manifiesto afectación ósea en el 30% de los pacientes. Los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado



presentaron una incidencia de metástasis óseas del 50%, siendo del 6,4% en los pacientes con cáncer de próstata localizado a la glándula.

En la actualidad el uso de bifosfonatos con tecnecio y el PET/TC con F-fluoruro constituyen herramientas de gran sensibilidad y especificidad, útiles en casos de duda diagnóstica en la gammagrafía ósea, aunque no pueden realizarse recomendaciones al respecto de su uso debido a su escaso uso<sup>154</sup>

#### 1.6.4 RECOMENDACIONES SOBRE LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PROSTATA SEGÚN LAS EAU GUIDELINES<sup>75</sup>

Staging of PCa - Recommendations	
Local staging (T-staging) of PCa should be based on magnetic resonance (MR) imaging. Further information is provided by the number and sites of positive prostate biopsies, the tumour grade and the level of serum PSA.	C
For local staging TRUS should not be used since it has low sensitivity and a tendency to understage PCa.	
<p>Lymph node status (N-staging) need only be assessed when potentially curative treatment is planned.</p> <p>Patients with stage T2 or less, PSA &lt; 20 ng/mL and a Gleason score ≤ 6 have a lower than 10% likelihood of having node metastases and can be spared nodal evaluation.</p> <p>In clinically localized PCa, staging must be done by pelvic lymph node dissection since it presents the only reliable staging method, given the significant limitations of pre-operative imaging in the detection of small metastases (&lt; 5 mm),</p>	B
Skeletal metastasis (M-staging) is best assessed by bone scan. This may not be indicated in asymptomatic patients if the serum PSA level is < 20 ng/mL in the presence of well or moderately differentiated tumours.	B
In equivocal cases, <sup>11</sup> C-choline-, <sup>18</sup> F-fluoride-PET/CT or whole body MRI are an option.	C

Figura 21. Recomendaciones sobre la estadificación del cáncer de próstata<sup>75</sup>

## **1.7 CLASIFICACIÓN POR GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA**

D'Amico y cols.<sup>155</sup> agruparon los pacientes según los factores de riesgo (PSA, estadio clínico y score de Gleason en la biopsia) ya identificados por otros autores, estratificaron a los pacientes con CaP localizado según estos 3 parámetros en “*Grupos de Riesgo de Recidiva*”. Estudiaron retrospectivamente 1.872 pacientes: 888 tratados con PR, 766 con radioterapia externa y 218 con braquiterapia más deprivación androgénica. Después de un análisis de regresión de Cox agruparon a los pacientes según el riesgo de recidiva bioquímica a 5 años en 3 grupos de riesgo:

- Riesgo Bajo – pacientes con PSA  $\leq 10$  ng/ml y score de Gleason en la biopsia  $\leq 6$  y estadio clínico  $\leq$  cT2a.
- Riesgo Intermedio - pacientes con PSA  $> 10$  ng/ml y  $\leq 20$  ng/ml o score de Gleason en la biopsia = 7 o estadio clínico = cT2b.
- Riesgo Alto - pacientes con PSA  $> 10$  ng/ml o score de Gleason en la biopsia  $\geq 8$  y estadio clínico = cT2c.

En el 2004 el “*Search Database Study Group*”<sup>156</sup> publicó un estudio retrospectivo sobre 459 pacientes tratados con PR. Mediante un análisis multivariante identificaron como factores predictores independientes de riesgo de recidiva bioquímica (RB) el score de Gleason de la biopsia ( $p<0,001$ ), el porcentaje de cáncer en la biopsia ( $p<0,001$ ) y el nivel de PSA ( $p=0,001$ ). Utilizaron estos 3 factores pronósticos para predecir el riesgo de recidiva a los 2 años después de la PR. (Figura 21)

PSA (ng/ml)	Biopsy Gleason Sum		
	2-6	3+4	4+3 or Greater
Less than 10 (% biopsy tissue with Ca):			
Less than 20	Low	Intermediate	High
20-40	Intermediate	High	High
Greater than 40	High	High	Very high
10-20 (% biopsy tissue with Ca):			
Less than 20	Intermediate	High	High
20-40	High	High	Very high
Greater than 40	High	Very high	Very high
Greater than 20 (% biopsy tissue with Ca):			
Less than 20	High	High	Very high
20-40	High	Very high	Very high
Greater than 40	Very high	Very high	Very high

Figura 21. Factores pronósticos de riesgo de recidiva <sup>156</sup>

En el año 2005 Cooperberg y cols.<sup>157</sup> basándose en 1.439 pacientes tratados con PR entre 1992 y 2001 extraídos de la base de datos “*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE)*” con un 15% de RB, diseñaron un “score” para valorar el riesgo de RB basándose en el PSA, el Gleason de la biopsia, el estadio clínico y el porcentaje de tumor en la biopsia. Este índice o puntuación le denominaron “*The University of California, San Francisco-cancer of the Prostate Risk Assessment (UCSF-CAPRA)*”. A cada una de las variables se le asignó una puntuación como se observa en la tabla siguiente:

**TABLE 1**  
**The CAPRA Scoring System\***

Variable	Level	Points
PSA (ng/mL)	2.0–6.0	0
	6.1–10.0	1
	10.1–20	2
	20.1–30	3
	>30	4
Biopsy Gleason score (primary/secondary grade)	1–3/1–3	0
	1–3/4–5	1
	4–5/1–5	3
Clinical T-stage	T1/T2	0
	T3a	1
Positive biopsy cores	<34%	0
	≥34%	1
Age, y	<50	0
	≥50	1

Figura 22. Score CAPRA

Sumando la puntuación de cada variable se obtendrá el score de CAPRA que podrá oscilar entre 0 y 10, doblándose el riesgo de recurrencia por cada 2 puntos de incremento en el score. La SLE a los 5 años fue del 85% para los scores 0-1 y del 8% para los 7-10.

Al año siguiente los mismos autores publicaron una validación multiinstitucional del score de CAPRA<sup>158</sup>. Los resultados sobre SLE a los 3 y 5 años se observan en la tabla siguiente extraída del artículo original.

**TABLE 5**  
Results of Cox Model Regression and Kaplan-Meier Analysis

CAPRA score	N	P	HR (95% CI)	SEARCH		CaPSURE*	
				3-y %RFS (95% CI)	5-y %RFS (95% CI)	3-y %RFS (95% CI)	5-y %RFS (95% CI)
0-1	324	Ref		92 (88-95)	86 (80-91)	91 (85-95)	85 (73-92)
2	329	.003	1.89 (1.25-2.85)	84 (79-88)	75 (68-80)	89 (83-94)	81 (69-89)
3	291	<.001	2.75 (1.85-4.10)	76 (70-81)	65 (57-71)	81 (73-87)	66 (54-76)
4	158	<.001	3.29 (2.15-5.04)	73 (65-79)	60 (51-69)	81 (69-89)	59 (40-74)
5	108	<.001	4.51 (2.89-7.05)	67 (56-75)	52 (40-63)	69 (51-82)	60 (37-77)
6	76	<.001	7.19 (4.58-11.30)	46 (33-58)	29 (17-41)	54 (27-75)	34 (12-57)
≥7	60	<.001	9.90 (6.34-15.46)	35 (23-48)	20 (10-32)	24 (9-43)	8 (0-28)

SEARCH indicates Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database; CaPSURE, Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor registry; CAPRA, Cancer of the Prostate Risk Assessment; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; RFS, recurrence-free survival; Ref, reference.

\* Biochemical survival data from the original CAPRA development study from the CaPSURE database are provided for comparison.<sup>6</sup>

Figura 23. Supervivencia libre de enfermedad a 3 y 5 años<sup>158</sup>.

Debido a las escasas diferencias en cuanto a la SLE entre distintos scores de CAPRA, estos autores las han agrupado 3 grupos de riesgo: bajo riesgo (CAPRA 0-2), riesgo intermedio (CAPRA 3-5) y riesgo alto (CAPRA 6-10), como se puede observar en el siguiente gráfico extraído del artículo original:

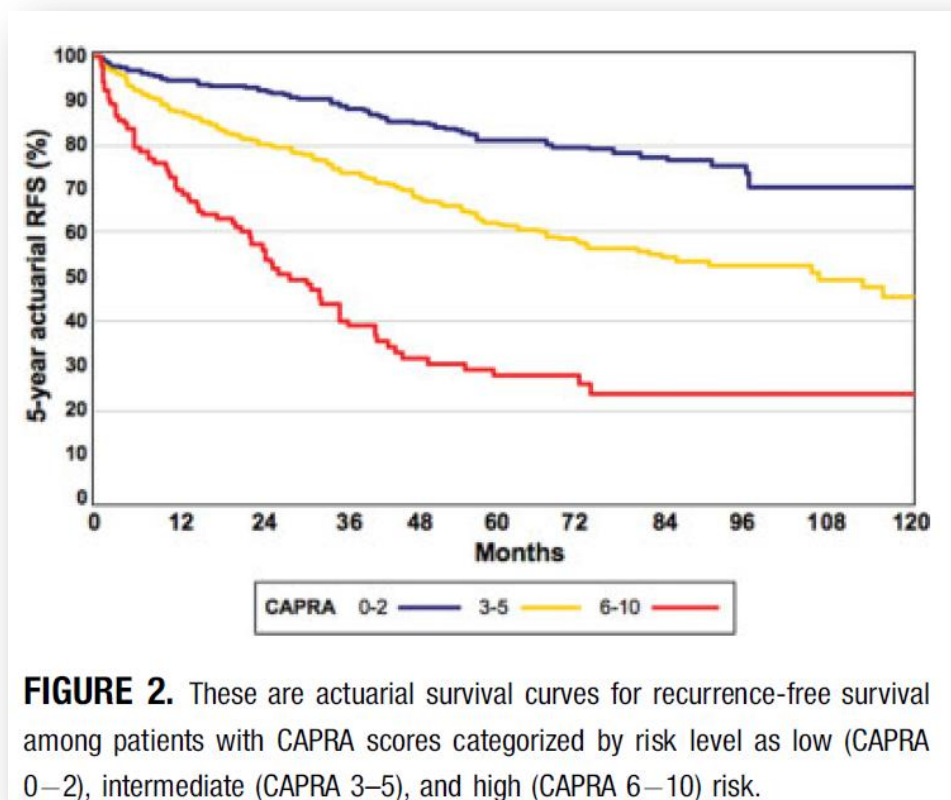


Figura 24. Supervivencia libre de enfermedad por grupos de riesgo<sup>158</sup>.

La EAU en su GPC sobre tratamiento quirúrgico del CP del año 2010<sup>75</sup> introdujo una nueva clasificación en grupos de riesgo de RB en los pacientes con CP localizado ligeramente diferente a la clasificación de D'Amico:

- Riesgo Bajo – pacientes con estadio clínico cT1-T2a y score de Gleason 2-6 y PSA < 10 ng/ml.
- Riesgo Intermedio – pacientes con estadio clínico cT2b-T2c o score de Gleason = 7 o PSA entre 10 y 20 ng/ml.
- Riesgo Alto – pacientes con estadio clínico cT3a o score de Gleason entre 8-10 o PSA > 20 ng/ml.
- Riesgo Muy Alto – paciente con estadio clínico cT3b-T4 N0 o cualquier T, N1.

Uno de los problemas que tiene la clasificación en grupos de riesgo de D'Amico y de la EAU es que en los grupos de riesgo intermedio, alto o muy alto los pacientes pueden tener uno, dos o tres factores de riesgo y permanecerán todos en el mismo grupo de riesgo. Por lo tanto estos grupos de riesgo están formados por una población de pacientes muy heterogénea con muy diferentes pronósticos.

Tsai y cols.<sup>159</sup> realizaron un estudio retrospectivo sobre 3.240 pacientes con CP localizados de riesgo intermedio o alto tratados con PR (2.690) o RT (550) con al menos 1 factor de riesgo (PSA > 10, Gleason en biopsia 7-10 o estadio clínico cT2b-T2c), mediante un análisis de regresión estudiaron el número de factores de riesgo necesarios para predecir la mortalidad cáncer específica. Encontraron diferencias significativas entre los pacientes con 1 o 2 factores de riesgo frente a los que tenían los 3 (HR = 7,1 – p<0,001). En los pacientes tratados con PR y 1, 2 o 3 factores de riesgo se estimó una mortalidad cáncer-específica del 0,83%, del 2,6% y del 11,8% respectivamente.

La GPC del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) desde el año 2002 incorpora una clasificación en grupos de riesgo parecidas a las de la EAU, pero con la diferencia que tienen en cuenta el número de factores de riesgo. En los grupos de riesgo intermedio, alto y muy alto cuando el paciente tiene más de un factor de riesgo se incluyen en el grupo de riesgo siguiente :

- Riesgo Bajo – pacientes con estadio clínico cT1-T2a y score de Gleason 2-6 y PSA < 10 ng/ml.
- Riesgo Intermedio – paciente con estadio cT2b-T2c o score de Gleason = 7 o PSA entre 10 y 20 ng/ml.

- Riesgo Alto – paciente con estadio clínico cT3a-T3b, score de Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml.
- Riesgo Muy Alto – paciente con estadio cT3-T4 o cualquier estadio T, N1-3 o cualquier estadio T , N , M1.

## **1.8 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

La complejidad del manejo terapéutico de los pacientes con cáncer de próstata con enfermedad clínicamente localizada aumenta constantemente. No solo depende de las características del paciente (expectativa de vida) y del tumor (estadio clínico, score de Gleason, PSA, etc.), sino también de las múltiples opciones terapéuticas existentes que si bien en algunos casos tienen una misma efectividad oncológica presentan diferencias significativas en cuanto a los efectos secundarios. En esta introducción solo abordaremos el tratamiento quirúrgico con intención curativa del cáncer de próstata.

### **1.8.1. PROSTATECTOMIA RADICAL**

La prostatectomía radical como tratamiento quirúrgico curativo del cáncer de próstata localizado fue desarrollada a principios de siglo por Young en el Hospital Johns Hopkins, a través de un acceso perineal. Campbell a mediados de siglo popularizó la vía de acceso retropúbica diseñada por Millin. A pesar de que con esta técnica se obtenía un buen control local de la enfermedad, no tuvo una gran acogida entre los Urólogos debido a: las dificultades técnicas inherentes a la misma, el elevado porcentaje de complicaciones y a que la mayoría de los pacientes se diagnosticaban en un estadio tumoral en los cuales la curación ya no era posible. Debido al excesivo



entusiasmo que despertó la estrogenoterapia, capaz de conseguir una larga supervivencia relativamente confortable, y a la aparición de la radioterapia externa como tratamiento curativo del cáncer de próstata, la prostatectomía radical fue cayendo en desuso, de tal forma que en 1970 raramente se realizaba esta técnica.

En las tres últimas décadas la conjunción de varios factores: utilización clínica del antígeno específico prostático, posibilidad de realizar biopsias múltiples ecodirigidas de la glándula con una morbilidad y un discomfort muy aceptables para el paciente y el aumento del interés de los Urólogos por la anticipación diagnóstica; no solo ha producido un aumento de los diagnósticos de cáncer de próstata, sino también una “migración” del estadio en el momento del diagnóstico. De tal forma que la mayoría de los pacientes se diagnostican en la actualidad en un estadio clínicamente localizado. Esta migración del estadio y el mejor adiestramiento técnico de los Urólogos ocasionaron un resurgimiento de la prostatectomía radical.

La prostatectomía radical retropública es una técnica quirúrgica compleja, de difícil realización, siendo necesario que el Urólogo tenga unos “sólidos” conocimientos anatómicos de la región y una cierta maestría técnica para su ejecución. Pero, además el Urólogo tiene que plantearse antes y durante la realización de la técnica quirúrgica, en función de los hallazgos, una lista de prioridades, que generalmente suele seguir este orden: extirpación completa de la neoplasia (márgenes negativos), preservación de la continencia urinaria, minimización de las pérdidas hemáticas, preservación de la potencia sexual (cuando esté indicada), reducción del tiempo quirúrgico y enseñanza de la técnica a los médicos en formación.

### 1.8.1.1 Esbozo histórico

Según Maganto<sup>160</sup> la primera descripción de una prostatectomía radical por vía perineal se debe a Kuchler en 1866, aunque Billroth ya la había practicado con anterioridad. Pero fue Young en 1905 quién modificó, estandarizó y popularizó la técnica de prostatectomía radical perineal<sup>161</sup>. Aunque la vía perineal tiene indudables ventajas como: un buen acceso al ápex prostático y a los pedículos vasculares, así como una buena exposición para la realización de la anastomosis vesico-uretral, presentaba importantes inconvenientes para la mayoría de los Urólogos que generalmente tenían escasa o ninguna experiencia en la vía perineal. La elevada incidencia de fístula urinaria y lesión rectal, así como la imposibilidad de realizar una linfadenectomía de estadificación por la misma incisión, hicieron que esta técnica no fuera muy utilizada.

Según Ansell<sup>162</sup> en 1910 Leriche, al no encontrar el plano de disección entre la cápsula quirúrgica y el tejido neoplásico realizó lo que pudo ser la primera prostatectomía suprapúbica. La inició con la sección del cuello vesical, disecando posteriormente entre la verdadera cápsula prostática y el recto y la concluyó con la anastomosis del cuello vesical a la uretra.

Según Lytton<sup>163</sup>, Stein comunicó en 1889 que en 1867 Billroth había realizado una extirpación radical por cáncer de próstata. El mismo Stein describió en 3 pacientes la realización de una prostatectomía completa mediante un abordaje abdomino-perineal. En 1898 Fuller realizó la primera prostatectomía vía abdominal. Millin en 1945<sup>164</sup> diseñó y popularizó el abordaje retropúbico de la próstata publicando su experiencia en 20 casos y abriendo el camino a la prostatectomía radical retropúbica. Millin en el capítulo dedicado al

carcinoma de próstata de su libro sobre cirugía retropúbica (1947), cuya traducción al español se publicó en 1949<sup>165</sup>, describió los rudimentos de la técnica de prostatectomía radical basándose en su escasa experiencia (menos de 5 casos).

En 1949 Memmelar<sup>166</sup> describió su técnica de prostatectomía radical. Los detalles técnicos más importantes son: la sección de los ligamentos puboprostáticos, la colocación de una sutura guía en la cara anterior de la uretra antes de su sección completa y la compresión del plexo venoso de Santorini con un retractor de Deaver.

Chute<sup>167</sup> en 1954 describió su técnica de prostatectomía radical. Los detalles técnicos más significativos son: 1) – apertura digital de la fascia endopélvica; 2) – disección digital entre la cara anterior de la uretra y el plexo venoso de Santorini y paso de una ligadura con ayuda de un disector (*maniobra de Chute*); 3) – cierre de la vejiga en forma de Y invertida y; 4) – no realiza anastomosis vesico-uretral al considerarla muy difícil y consumir mucho tiempo, en su lugar utiliza una modificación de la sutura con tracción perineal de Vest aprendida con el Dr. Atherton.

Campbell en 1959<sup>168</sup>, basándose en que la manipulación de la próstata durante la prostatectomía con las técnicas descritas hasta la fecha podría ser causa de diseminación de la enfermedad (aunque hasta la fecha no existía ningún estudio que lo demostrara). Dicha técnica se basaba en la ligadura precoz de los pedículos vasculares superiores, intentando minimizar el riesgo de diseminación tumoral durante el acto quirúrgico. La técnica de Campbell se considera como la técnica original de lo que posteriormente se definió como prostatectomía descendente o anterógrada.

En muchos textos esta técnica se atribuye de forma simultánea a Campbell y a Ansell, debido probablemente a que ambas publicaciones se realizaron en el mismo año (la de Campbell en marzo y la de Ansell en septiembre). Además Ansell<sup>162</sup> en su artículo comunica que mientras elaboraba su artículo, el Dr. Campbell presentaba una técnica similar en el Congreso de la AUA de 1.958, su técnica de prostatectomía es anterógrada similar a la de Campbell, aunque su descripción es menos detallada y no refleja la ligadura precoz de los pedículos prostáticos superiores.

Posteriormente Mittemeyer<sup>169</sup>, Crawford<sup>170</sup> y otros autores desarrollaron modificaciones técnicas a la técnica de Campbell.

Entre los años 1950 y 1980 la prostatectomía radical tanto por vía perineal como por vía retropúbica se practicó en exclusiva en pocos centros de EEUU, mientras que en Europa fue prácticamente abandonada.

#### 1.8.1.2 Técnica quirúrgica

Walsh en 1983<sup>171</sup>, basándose en estudios anatómicos realizados previamente<sup>172</sup>, en los que concluyeron que la causa de la impotencia después de la prostatectomía radical era debido al traumatismo del plexo nervioso pélvico que aporta la inervación autonómica a los cuerpos cavernosos, publicó su técnica de prostatectomía radical con preservación de la función sexual.

En síntesis los pasos más importantes de la técnica original se resumen en:

1. Después de la linfadenectomía, disección y colocación de clamp de bulldog en las arterias hipogástricas por encima del origen de la arteria umbilical.
2. Apertura bilateral de la fascia endopélvica sobre su reflexión en la pared pelviana, lejos de su unión con la vejiga y la próstata para evitar seccionar

los plexos venosos laterales y extensión de la incisión en dirección anteromedial hasta los ligamentos puboprostáticos. Disección roma de los ligamentos puboprostáticos y sección de los mismos al nivel de su inserción en el pubis (Figura 25)

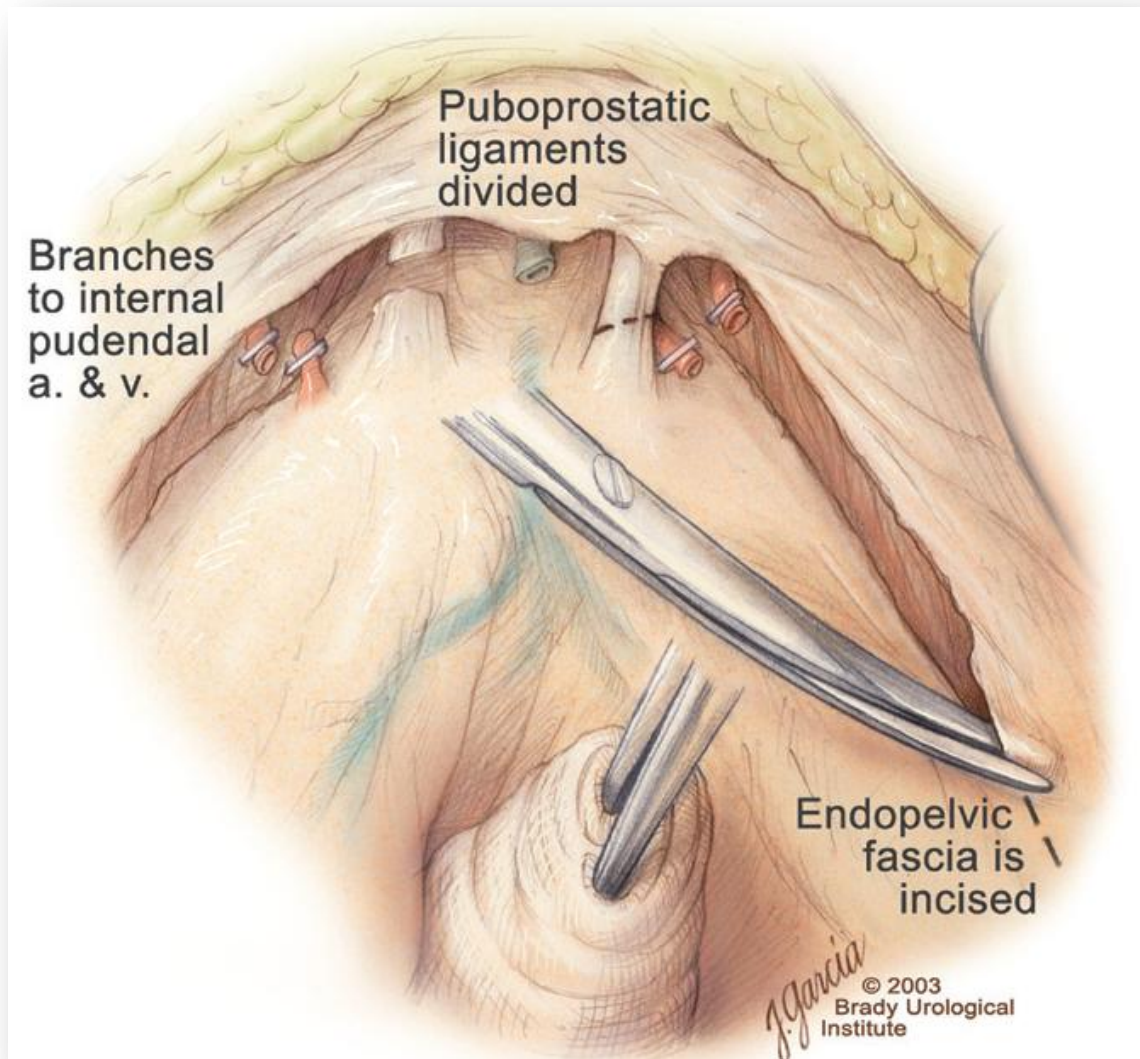


Figura 25. Apertura de la fascia endopélvica y sección de los ligamentos puboprostáticos<sup>74</sup>

3. Identificación digital del catéter uretral y paso de un clamp en ángulo recto entre la cara anterior de la uretra y el complejo venoso dorsal. Ligadura y sección del complejo venoso dorsal.
4. Desplazamiento posterior de la próstata mediante una torunda para visualizar la unión prostato-uretral. Observándose que a cada lado de la uretra existe una banda de fascia lateral por dónde discurren las ramas del plexo pélvico que inervan los cuerpos cavernosos y que por lo tanto no deben de ser seccionadas. Disección instrumental entre las caras laterales de la uretra y la fascia lateral. Disección de la cara posterior de la uretra, sección de la cara anterior de la uretra y extracción del catéter uretral que es pinzado y seccionado (Figura 26).

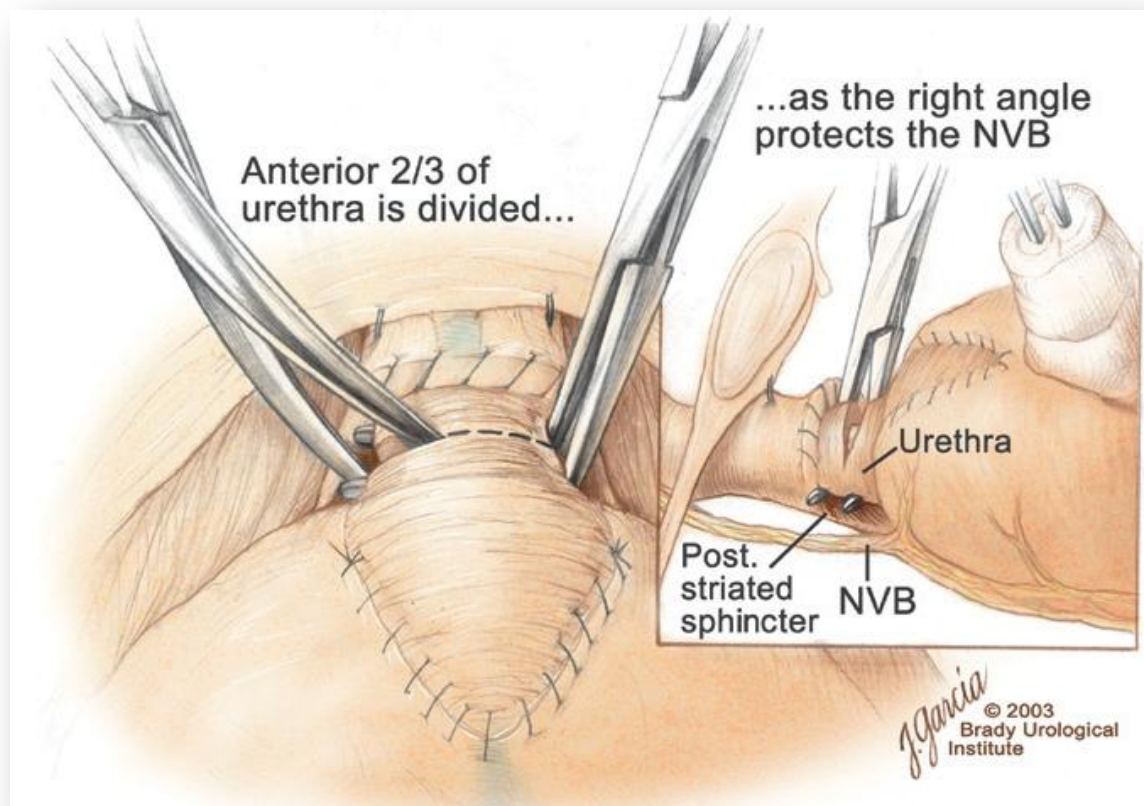


Figura 26. Apertura de la cara anterior uretral y extracción de la sonda<sup>74</sup>



5. Traccionando cranealmente del catéter se identifica el músculo rectouretral que se secciona. Tras pasar un clamp de ángulo recto por detrás de la cara posterior uretral esta es seccionada (Figura 27).

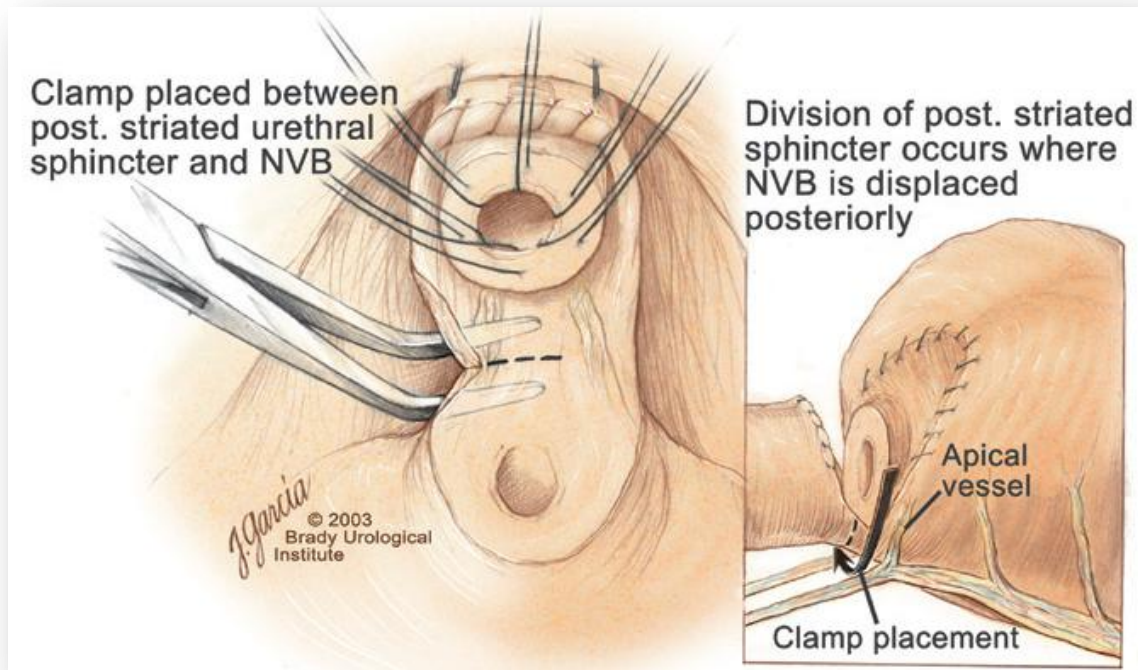


Figura 27. Sección de la cara posterior uretral<sup>74</sup>

6. Mediante disección digital se desarrolla el plano entre la cara anterior del recto y la cara posterior de la próstata cubierta por la fascia de Denonvilliers. Con un clamp en ángulo recto se procede a la separación de la fascia lateral de la próstata a nivel del ápex prostático, seccionándola en dirección craneal lo suficientemente anterior para no lesionar los fascículos neurovasculares (Figura 28).

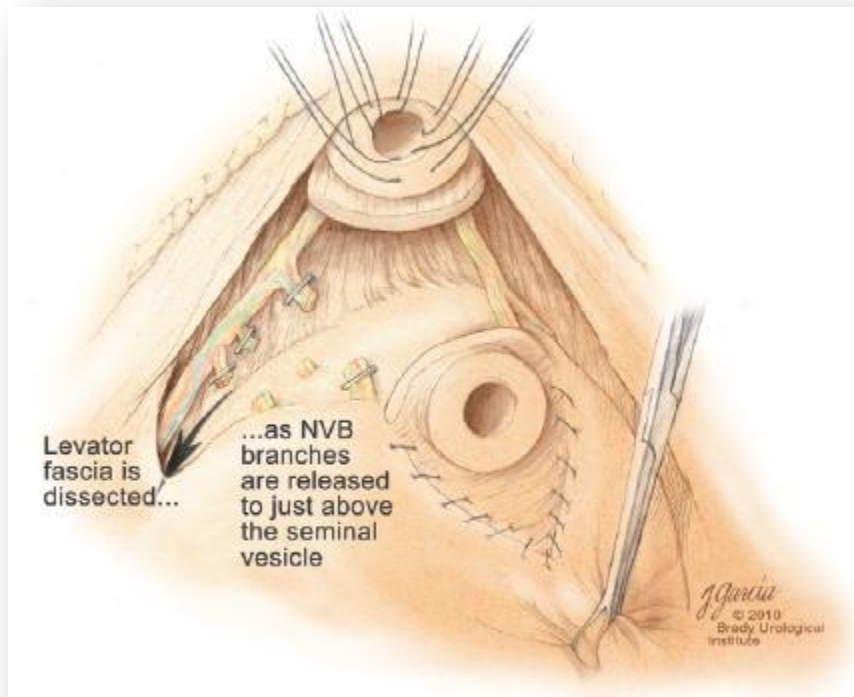


Figura 28. Separación de la fascia lateral del ápex prostático <sup>74</sup>

Una vez seccionada la fascia lateral se observan los fascículos neurovasculares al nivel del borde posterolateral de la próstata, ligándose de forma individual las pequeñas ramas arteriales y venosas que van a la próstata (Figura 29).



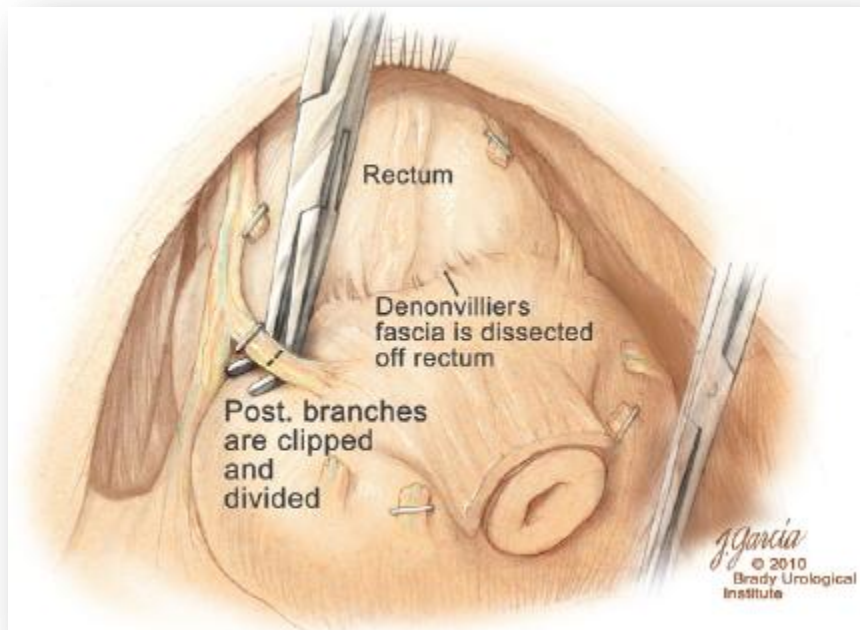


Figura 29. Disección de los pedículos posteriores prostáticos.<sup>74</sup>

Visualización de las vesículas seminales y ligadura y sección de los pedículos prostáticos lateralmente a cada vesícula seminal.

7. Sección anterior del cuello vesical en la unión próstato-vesical. Extracción del catéter vesical pinzando los dos extremos para proporcionar un medio de tracción de la glándula. Sección de la cara posterior del cuello vesical hasta las vesículas seminales. Sección de los deferentes y disección de las vesículas seminales. Ligadura y sección de pedículos vasculares residuales, si existieran y extracción de la próstata.
8. Reconstrucción del cuello vesical hasta un diámetro aproximadamente igual al 5º dedo (Figura 30).

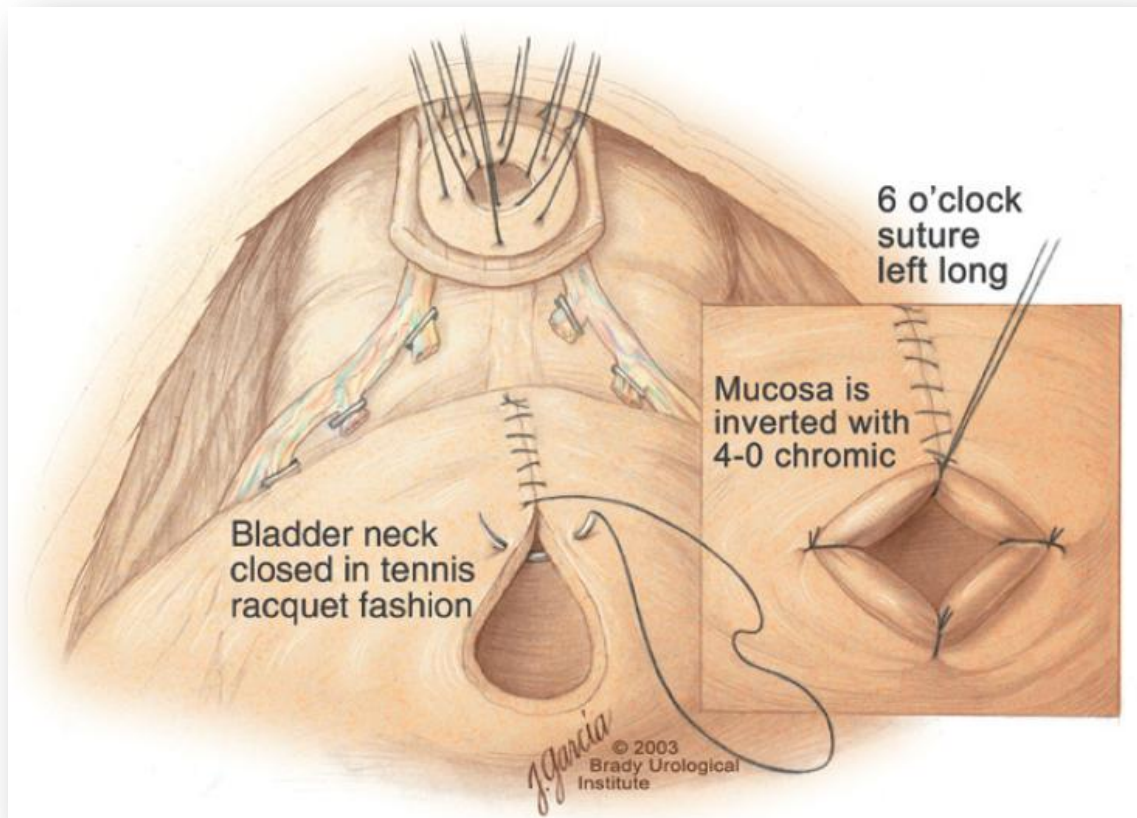


Figura 30. Reconstrucción del cuello vesical<sup>74</sup>

Colocación de un catéter uretral de Foley nº 20 F asomando su extremo en la pelvis e inyección de 5 ml. en el balón. El ayudante mediante una torunda de gasa deprimirá el recto facilitando la colocación de los puntos de sutura. Primero los dos anteriores (a las 1 y 11h.) y después los posteriores (a las 5 y 7h.), teniendo cuidado de no lesionar los fascículos neurovasculares (Figura 31).

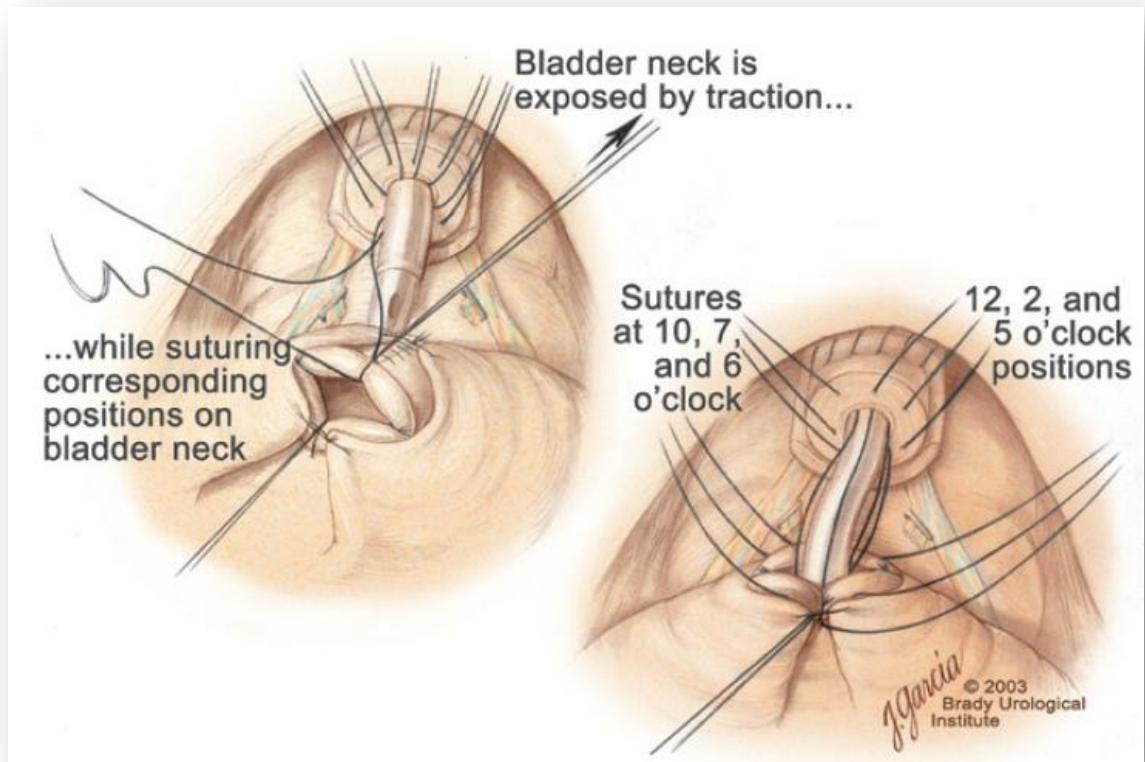


Figura 31. Anastomosis vesico uretral<sup>74</sup>

La técnica utilizada en nuestros pacientes sigue los principios de la prostatectomía retrógrada de Walsh con pequeñas variaciones. Ya no se colocan clamps en las arterias ilíacas internas, la LFD solo se realiza cuando está indicada y utilizamos técnicas de conservación del cuello vesical<sup>173</sup>

#### 1.8.1.3 Complicaciones de la prostatectomía radical

Las tasas de complicaciones intraoperatorias, postquirúrgicas y tardías en pacientes sometidos a prostatectomía radical se reducen significativamente cuando el procedimiento se realiza en un hospital de gran volumen y a cargo de cirujanos que efectúen numerosas operaciones de este tipo<sup>174</sup>

Complicación	Incidencia (%)
• Muerte perioperatoria	0,0-2,1
• Hemorragia importante	1,0-11,5
• Lesión rectal	0,0-5,4
• Trombosis venosa profunda	0,0-8,3
• Embolia pulmonar	0,8-7,7
• Linfocèle	1,0-3,0
• Escape de orina, fístula	0,3-15,4
• Incontinencia de esfuerzo leve	4,0-50,0
• Incontinencia de esfuerzo grave	0,0-15,4
• Impotencia	29,0-100,0
• Obstrucción del cuello de la vejiga	0,5-14,6
• Obstrucción ureteral	0,0-0,7
• Estenosis uretral	2,0-9,0

Tabla 5. Complicaciones de la prostatectomía radical<sup>75</sup>

#### 1.8.1.3.1 Sangrado intraoperatorio

Constituye la complicación intraoperatoria más frecuente. Es habitualmente de origen venoso y suele producirse durante la apertura de la fascia endopelvica al realizarla demasiado cerca de la próstata, al seccionar los ligamentos puboprostáticos si no son separados de la rama superficial de la vena dorsal o durante la exposición del vértice prostático al seccionar el complejo venoso dorsal<sup>74</sup>.

La pérdida sanguínea es muy variable en las diferentes series, variando entre 750 y 1200 cc con una necesidad de transfusión sanguínea del 9 al 29%. Estos datos mejoran en las series de cirugía laparoscópica y robótica una vez superada la curva de aprendizaje, situándose las pérdidas sanguíneas entre 200 y 400 cc con tasas de transfusión del 1 al 5%<sup>175</sup>

#### *1.8.1.3.2 Incontinencia urinaria*

Suele ser secundaria a deficiencia intrínseca esfinteriana. La lesión de la musculatura lisa uretral durante la realización de la anastomosis uretro- vesical, la lesión de los haces neurovasculares y la presencia de un cuello vesical excesivamente amplio son las principales causas. En pacientes de edad avanzada el esfínter estriado se encuentra adelgazado y presenta una mayor proporción de colágeno lo cual contribuye también al desarrollo de incontinencia postoperatoria<sup>74</sup>.

El análisis de la continencia urinaria es difícil de realizar por la heterogeneidad en las series en la forma de obtención de los datos, así como en la definición de continencia. La utilización de cuestionarios validados constituye la forma más adecuada para recoger la información respecto a la continencia de los pacientes que de forma general se define como el uso de una compresa al día como máximo<sup>176</sup>.

En el trabajo de Penson y cols<sup>177</sup> se analizaron 1.228 pacientes sometidos a prostatectomía radical abierta, demostrando una tasa de continencia del 90% a dos años y del 86% a cinco años. Estas tasas son similares en pacientes sometidos a prostatectomía radical laparoscópica y robótica como demuestra el trabajo de Menon y cols<sup>178</sup>

#### *1.8.1.3.3 Disfunción eréctil*

Los principales factores implicados en la recuperación de la función sexual tras prostatectomía radical son: la edad del paciente, estado de la potencia sexual antes de la cirugía y la posibilidad de preservar uno o ambos fascículos neurovasculares durante la intervención<sup>74</sup>.

La detección de tumores en estadios más tempranos y en pacientes más jóvenes ha impulsado el uso de técnicas de preservación neurovascular para intentar mantener la función sexual. La preservación de los fascículos neurovasculares se asocia a mayor incidencia de márgenes positivos en la pieza de prostatectomía, lo que implica un mayor riesgo de recidiva bioquímica.

Según las guías de la EAU sobre cáncer de próstata<sup>75</sup> la preservación neurovascular estaría contraindicada en pacientes con elevado riesgo de afectación extracapsular: cT2c o superior o Gleason > 7 en la biopsia. En los pacientes con tumor unilateral cT2a la preservación neurovascular unilateral constituye la opción oncológicamente más segura con aceptables resultados funcionales.

En la serie de pacientes sometidos a prostatectomía radical con preservación neurovascular de Walsh y cols<sup>179</sup> la tasa de potencia sexual con o sin uso de sildenafil fue del 86% a los 18 meses de la intervención. En los pacientes sometidos a preservación unilateral la tasa de mantenimiento de la función sexual fue del 65%.

En este mismo trabajo se evidencia la mejoría progresiva de la recuperación de la función sexual con el paso del tiempo, siendo del 38% a los tres meses de la intervención, 54% a los 6 meses y 86% a los 18 meses. Así mismo estos datos se correlacionaron con la edad. La recuperación de la función eréctil en el grupo de pacientes menores de 40 años fue del 100%, L60 años.

En el trabajo de Abu y cols<sup>180</sup> no se encontraron diferencias en las tasas de potencia sexual entre los pacientes sometidos a prostatectomía radical abierta y laparoscópica con preservación neurovascular bilateral.

#### *1.8.1.3.4 Estenosis de la unión uretro-vesical*

La retracción del cuello vesical se produce hasta en el 10% de los pacientes sometidos a prostatectomía radical como consecuencia de una mala coaptación entre la superficie mucosa de la uretra y del cuello vesical. Esto se debe a una aproximación incorrecta de ambas durante la cirugía, extravasación urinaria o tracción del cuello vesical por hematoma pélvico.

Se manifiesta por dificultad de vaciado vesical con chorro de orina fino y entrecortado, necesidad de prensa abdominal o micción incompleta.

En estos casos el tratamiento consiste en dilataciones uretrales o bien sección endoscópica del área estenótica.

En el estudio realizado por Rassweiler y cols<sup>176</sup>, encontró diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de estenosis de la unión uretro-vesical a favor de la prostatectomía radical laparoscópica y robótica frente a la cirugía abierta. Estos datos no han sido confirmados en otros estudios retrospectivos.<sup>181</sup>

#### 1.8.1.4 Resultados oncológicos de la prostatectomía radical

##### *1.8.1.4.1 CaP localizado de bajo riesgo*

- CaP en estadio T1a-T1b

En las series publicadas se ha demostrado un estadio pT0 en el 4%-21% y un estadio limitado al órgano en el 47%-85% en una PR posterior<sup>182</sup>.

En un estudio sueco basado en un registro de 23.288 varones con CaP accidental se constató una mortalidad por CaP al cabo de 10 años del 26,6%.



No se presentaron detalles acerca de la concentración de PSA, la puntuación de Gleason ni las cifras de casos con CP cT1a o cT1b<sup>183</sup>.

En el estudio de Lowe y cols. se comprobó que, aunque el riesgo de progresión del CP T1a no tratado después de 5 años es tan solo del 5%, estos cánceres progresan en un 50 % de los casos después de 10-13 años<sup>182</sup>. Por tanto, se consideró que, en los pacientes jóvenes con una esperanza de vida de 15 años o más, la probabilidad de progresión de la enfermedad es real.

En cambio, cabe esperar que la mayoría de los pacientes con tumores T1b muestren progresión de la enfermedad después de 5 años, por lo que a menudo está justificado un tratamiento intensivo<sup>182</sup>. A los pacientes con lesiones T1b se les ofrecía PR cuando su esperanza de vida era de 10 o más años.

Las biopsias sistemáticas del remanente prostático pueden ser útiles para detectar el cáncer residual o un cáncer de la zona periférica concomitante, o para determinar un grado tumoral más correcto.

- CP en estadio T1c y T2a

En la mayoría de los estudios se hace hincapié en que los tumores cT1c son significativos en su mayor parte y no deben dejarse sin tratar, dado que hasta el 30 % de ellos están localmente avanzados en la histopatología final<sup>184</sup>.

El porcentaje de tumores no significativos oscila entre el 11% y el 16%. El problema principal radica en cómo reconocer los tumores que no requieren PR. Las tablas de Partin pueden ser muy útiles para seleccionar mejor a los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico debido a su capacidad de proporcionar una estimación del estadio anatomopatológico final<sup>185</sup>. Otros



autores han recomendado la incorporación de la información de la biopsia, como el número de cilindros o el porcentaje de cilindros invadidos. Cuando solo están invadidos uno o unos pocos cilindros y el porcentaje de invasión en un cilindro es limitado, hay más probabilidades de encontrar un CP insignificante, encontrando el punto de corte en un máximo de dos cilindros con menos del 50% de afectación tumoral en cada uno<sup>186</sup>.

En general, la PR debe recomendarse en los pacientes con tumores T1c, teniendo presente que se descubrirán tumores importantes en la mayoría de ellos.

Se debe ofrecer PR a los pacientes con tumores T2a y una esperanza de vida de 10 años porque el 35%-55% de ellos presentara progresión de la enfermedad después de 5 años si no reciben tratamiento<sup>187</sup>.

#### *1.8.1.4.2 CP localizado de riesgo intermedio*

La PR es uno de los tratamientos de referencia recomendados para los pacientes con CP de riesgo intermedio y una esperanza de vida superior a 10 años. El pronóstico es excelente cuando el tumor se encuentra limitado a la próstata según el examen anatomopatológico<sup>188</sup>.

Cabe esperar progresión de la enfermedad en la mayoría de los supervivientes a largo plazo. Se ha publicado que la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor T2 no tratado es de 6-10 años. El cáncer en estadio T2b acaba progresando en más del 70 % de los pacientes en un plazo de 5 años<sup>189</sup>. Estos datos se han confirmado en un estudio aleatorizado extenso en el que se comparó la prostatectomía radical con la actitud expectante y en el que participaron sobre todo pacientes con CP T2,

con constatación de una disminución significativa de la mortalidad específica de la enfermedad a favor de la PR<sup>190</sup>.

Cita bibliográfica	N.º de pacientes	Año de la PR	Mediana de seguimiento (meses)	Supervivencia sin PSA a los 10 años	Supervivencia específica del cáncer a los 10 años
Isbarn y cols. (2009) (43)	436	1992-97	122	60	94
Roehl y cols. (2004) (44)	3478	1983-2003	65	68	97
Han y cols. (2001) (45)	2404	1983-99	75	74	96
Hull y cols. (2002) (46)	1000	1983-98	53	75	98
Porter y cols. (2006) (47)	752	1954-94	137	71	96

Tabla 6. Resultados oncológicos de la prostatectomía radical en cáncer de próstata organoconfinado en diferentes series<sup>75</sup>.

#### 1.8.1.4.3 CP localizado de alto riesgo

Los pacientes clasificados como CP de alto riesgo corren un mayor riesgo de recidiva del PSA, necesidad de tratamiento secundario, progresión metastásica y muerte por CP. No obstante, no todos los pacientes de alto riesgo tienen un pronóstico uniformemente malo después de la PR<sup>191</sup>.

No existe consenso sobre el tratamiento óptimo de los varones con CaP de alto riesgo.

- Cáncer de Próstata cT3a

Habitualmente se desaconseja el tratamiento quirúrgico del CP en estadio clínico T3, sobre todo porque los pacientes corren un mayor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos y de metástasis ganglionares o recidiva a distancia<sup>192</sup>. En varios estudios aleatorizados de radioterapia combinada con tratamiento de deprivación androgénica frente a radioterapia aislada se ha demostrado una ventaja clara del tratamiento combinado, aunque en ningún ensayo se ha constatado que el tratamiento combinado sea superior a la PR<sup>193</sup>.

En los últimos años ha renacido el interés por la cirugía del CP localmente avanzado y se han publicado varias series retrospectivas. Aunque sigue suscitando controversia, está cada vez más claro que la cirugía tiene un lugar en el tratamiento del tumor localmente avanzado<sup>194</sup>.

La estadificación excesiva del CP cT3 es relativamente frecuente (13%-27% de los casos). Los pacientes con enfermedad pT2 o con enfermedad pT3 limitada a la muestra tienen una supervivencia libre de progresión bioquímica y clínica igual de buena<sup>195</sup>. En el 33,5%-66% de los pacientes habrá márgenes quirúrgicos positivos y en el 7,9%-49%, afectación ganglionar. Por tanto, el 56%-78% de los pacientes tratados de forma primaria mediante cirugía acaba precisando radioterapia o terapia hormonal adyuvante o de rescate<sup>195</sup>. No obstante, se han publicado tasas excelentes de supervivencia global y supervivencia cáncer específica a los 5, 10 y 15 años (tabla 7). Estas tasas sobrepasan las obtenidas solo con radioterapia y no difieren de las conseguidas con radioterapia más terapia hormonal adyuvante<sup>193</sup>.

Tasa de supervivencia	N.º de pacientes	Mediana o media de supervivencia	SG (%)			SEC (%)			SSPB (%)			SSPC (%)		
			5 años	10 años	15 años	5 años	10 años	15 años	5 años	10 años	15 años	5 años	10 años	15 años
Yamada y cols. (1994) (56)	57	Mediana, 5,4 años	91,2	-	-	-	-	-	45.5	-	-	81.4	-	-
			(77,6 a 7,5 años)						(PSA > 0,4)					
Gerber y cols. (1997) (57)	242	Media, 39 meses Mediana, 26 meses	-	-	-	85	57	-	-	-	-	72	32	-
												(sin metástasis))		
Van den Ouden y cols. (1998) (58)	83	Mediana, 52 meses	75	60	-	85	72	-	29	-	-	-	31	-
									(PSA > 0,1)					
Isorna Martínez de la Riva y cols. (2004) (59)	83	Media, 68,7 meses (sólo cT3a)	97.6	94.8	-	100	-	-	-	59.8	-	-	-	-
									(PSA > 0,3)					
Ward y cols. (2005) (60)	841	Mediana, 10,3 años	90	76	53	95	90	79	58	43	38	85	73	67
									(PSA > 0,4)					
Hsu y cols. (2007) (61)	200	Media, 70,6 meses (sólo cT3a)	95.9	77	-	98.7	91.6	-	59.5	51.1	-	95.9	85.4	-
									(PSA > 0,2)					

Tabla 7. Supervivencia global y cáncer específica en cáncer de próstata<sup>75</sup>.

El problema sigue siendo la selección de pacientes antes de la cirugía. Los nomogramas en los que se incluye el valor de PSA, el estadio y la puntuación de Gleason pueden ser útiles para predecir el estadio anatomopatológico del tumor<sup>196</sup>. Además, las imágenes de los ganglios con tomografía computarizada y las imágenes de las vesículas seminales con resonancia magnética, pueden ayudar a identificar a los pacientes con pocas probabilidades de beneficiarse de un tratamiento quirúrgico<sup>197</sup>.

- Cáncer de próstata Gleason  $\geq 8$

Aunque la mayoría de los tumores poco diferenciados se extienden fuera de la próstata, la incidencia de tumor limitado al órgano oscila entre el 26% y

31%. Los pacientes con tumores de alto grado limitados a la próstata en el examen histopatológico siguen teniendo un buen pronóstico después de la PR. Además, un tercio de los pacientes con una puntuación de Gleason en la biopsia  $\geq 8$  pueden tener, en realidad, una puntuación de Gleason en la pieza  $\leq 7$  con mejores características pronósticas. El valor de PSA y el porcentaje de biopsias de próstata positivas pueden ayudar a seleccionar a los varones con CP de alto grado que tienen más probabilidades de beneficiarse de la PR<sup>198</sup>.

- Cáncer de próstata con PSA > 20 ng/ml

Yossepowitch y cols. publicaron los resultados de la PR como monoterapia en varones con un PSA > 20 ng/ml en una cohorte con tumores clínicamente limitados al órgano en su mayor parte y observaron una tasa de recidiva bioquímica del 44% y 53% al cabo de 5 y 10 años, respectivamente<sup>191</sup>.

D'Amico y cols. constataron que los varones con concentraciones de PSA > 20 ng/ml presentaron un riesgo de recidiva del PSA del 50% a los 5 años de la PR<sup>199</sup>. Tiguert y cols. presentaron los resultados de una cohorte idéntica de pacientes, con una supervivencia sin enfermedad del 65 % a los 5 años de la PR<sup>200</sup>. Más recientemente, Inman y cols. describieron los resultados a largo plazo de la PR con tratamiento adyuvante multimodal en varones con un PSA  $\geq 50$ . Las tasas de supervivencia libre de progresión a los 10 años fueron del 83% y 74% con un PSA de 50-99 y  $\geq 100$ , respectivamente, mientras que la supervivencia cáncer específica fue del 87% en el grupo completo<sup>201</sup>.

### 1.8.2 INDICACIONES EXTENSION Y BENEFICIO TERAPEUTICO DE LA LINFADENECTOMIA

Las indicaciones de la realización de la linfadenectomía (LFD) pélvica han ido cambiando en las sucesivas guías de práctica clínica (GPC).

La GPC de la AEU del 2011 no la recomienda en los pacientes con CP localizado de bajo riesgo de recidiva bioquímica (RB) siempre que el riesgo de ganglios linfáticos positivos calculados según los nomogramas no exceda del 7%. En cambio la recomienda en todos los pacientes con alto riesgo y en los de riesgo intermedio cuando superen el 7% de riesgo de ganglios linfáticos positivos.

La GPC de la NCCN del 2011 la recomienda siempre que el riesgo de ganglios linfáticos positivos calculados según los nomogramas sea superior al 2%.

Mattei y cols.<sup>202</sup> en el año 2008 publicaron el esquema del drenaje linfático de la próstata. Observaron que el 38% de los ganglios linfáticos se localizaban en el territorio de la ilíaca externa y del obturador, el 25% en el del la ilíaca interna, el 16% en el de la ilíaca común, el 12% en el para-aórtico y para-cavo, el 8% eran presacros y pararectales y solo el 1% a nivel inguinal, como se observa en el esquema siguiente tomado del original.

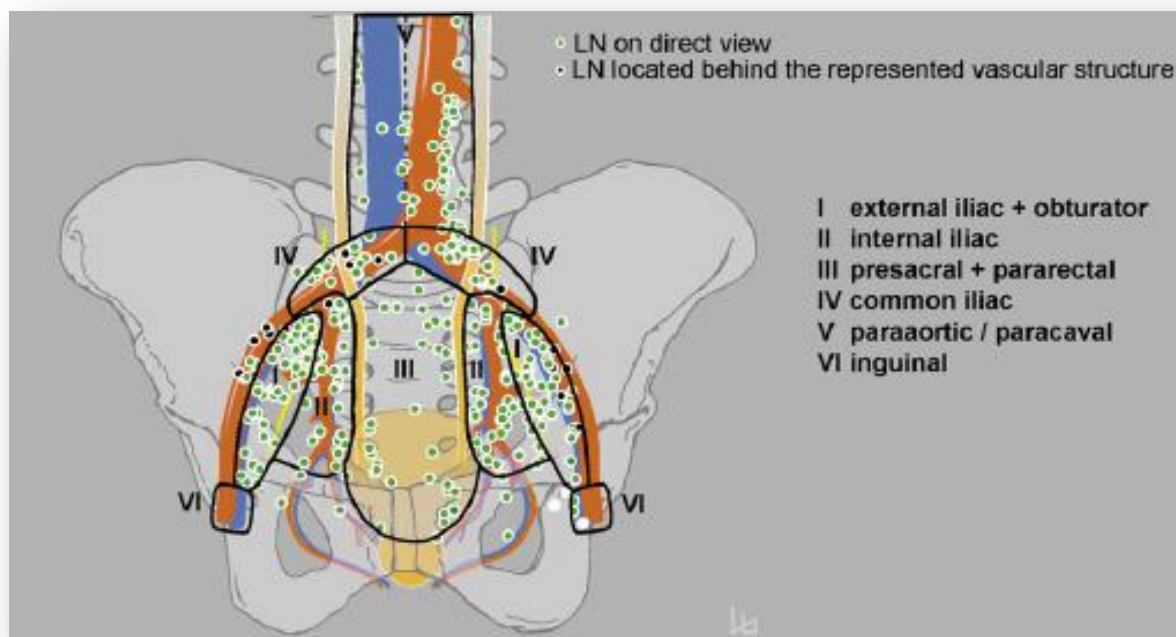


Figura 32. Afectación ganglionar del cáncer de próstata<sup>202</sup>

Los autores observaron que la lindenectomía ilio-obturatoria (limitada) solo extirpaba el 38% de los ganglios linfáticos que drenaban la próstata y que si se asociara a la LFD la resección de los ganglios ilíacos internos (LFD extendida) los ganglios extirpados aumentarían al 63%. Propusieron que en la LFD extendida se añadiera la resección de los ganglios de la arteria ilíaca común para elevar al 75% los ganglios resecados.

Desde el estudio patológico realizado por Weingartner y cols.<sup>203</sup> en cadáveres y en pacientes con CP durante la realización de la PR se considera que una LFD de calidad debe de incluir al menos 20 ganglios linfáticos. Con la LFD limitada solo se obtienen entre 10 y 11 ganglios linfáticos de media, mientras que con la LFD extendida la media obtenida es de 21-28 ganglios.

Briganti y cols.<sup>204</sup> demostraron que el porcentaje de pacientes con ganglios linfáticos positivos aumentaba en función del número de ganglios resecados, tal y como se observa en el siguiente gráfico.

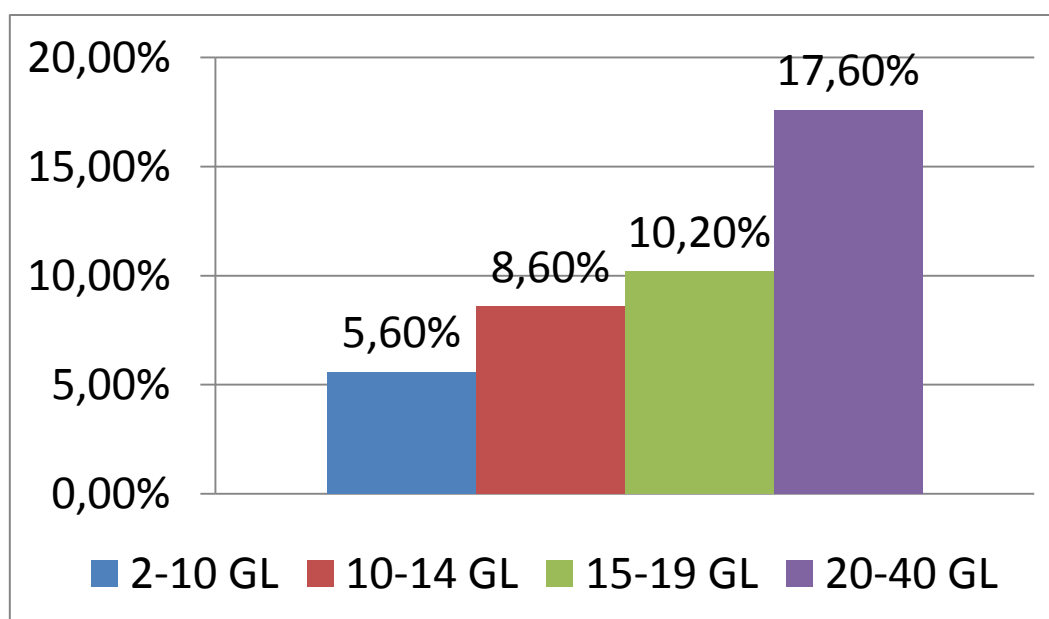


Figura 33. Porcentaje de afectación ganglionar en función del número de ganglios extirpados<sup>204</sup>

Diversos autores han observados en sus series retrospectivas que la LFD extendida duplica y en ocasiones triplica la proporción de pacientes N+, como se puede observar en la siguiente tabla:

Autor	LFD extendida	LFD limitada
Stone <sup>205</sup>	23,1%	7,3%
Heindenreich <sup>206</sup>	27%	12%
Allaf <sup>207</sup>	3,2%	1,1%
Briganti <sup>208</sup>	32%	20%

Tabla 8. Porcentaje de afectación ganglionar en función de la extensión de la linfadenectomía según diversos autores.

Clark y cols.<sup>209</sup> publicaron en el año 2003 el único estudio aleatorizado realizado hasta la fecha para valorar las diferencias entre la LFD limitada y la extendida. Aleatorizaron 123 pacientes a realizar una LFD limitada en un lado y extendida en el otro, el 67,5% tenían un score de Gleason  $\leq 6$ , el 84,6% tenían



un PSA  $\leq 10$  ng/ml y el 92% de los pacientes tenía un estadio clínico cT1-2a. No encontraron diferencias significativas entre ambos tipos de LFD (2,4% de N+ en la limitada frente a 3,2% en la extendida). La validez de este estudio fue muy cuestionada fundamentalmente por dos motivos: el tipo de aleatorización tan “*sui generis*” y que un porcentaje muy elevado de pacientes eran de bajo riesgo de tener ganglios linfáticos positivos.

Las complicaciones más frecuentes de la LFD son el linfocèle, el linfedema, la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Estas complicaciones generalmente son más frecuentes cuando se realiza una LFD extendida, como se aprecia en la tablas siguientes:

Autor	LFD extendida	LFD limitada
Stone	39,5%	2%
Heindenreich	8,7%	9%
Clark	8,1%	2,4%
Briganti	18,9%	7,3%

Tabla 9. Porcentaje de complicaciones generales según el tipo de LFD.

Autor	LFD extendida	LFD limitada
Musch <sup>210</sup>	9,4%	3,3%
Heindenreich	10,6%	9%
Clark	2,4%	0,8%
Briganti	10,3%	4,6%

Tabla 10. Porcentaje de linfocèles según el tipo de LFD

Algunos autores han pretendido atribuir un beneficio terapéutico de la LFD en los pacientes sin afectación ganglionar (pN0). Joslyn y cols.<sup>211</sup> encontraron un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia cáncer específica en los pacientes con pN0 cuando se habían resecado 10 o más ganglios en la LFD. En cambio Murphy y cols.<sup>212</sup> no encontraron diferencias al comparar el número de ganglios resecados y el porcentaje de RB. En el congreso de la AEU del 2010, Schiavina y cols. en un estudio retrospectivo sobre 823 pacientes de intermedio y alto riesgo con pN0 o pNx observaron un aumento de la supervivencia libre de recidiva bioquímica solo en los pacientes en los que se realizó una LFD extendida.

El beneficio terapéutico de la LFD se ha relacionado con el número de ganglios afectados por la tumoración. Schumacher y cols.<sup>213</sup> observaron que la mediana de supervivencia cáncer específica a los 10 años fue del 78,6% cuando los pacientes tenían 2 o menos ganglios afectados, frente al 33,4% cuando tenían 3 o más ganglios invadidos ( $p < 0,001$ ). En cambio Allaf y cols.<sup>207</sup> observaron una diferencia significativa ( $p = 0,01$ ) al situar el punto de corte en el 5% de afectación linfática.

Debido a la ausencia de estudios aleatorizados no es posible saber cuál es el beneficio terapéutico de la LFD. La supervivencia cáncer específica en los estudios retrospectivos varía en función de si se administró tratamiento adyuvante o no. Cuando no se administró deprivación androgénica después de la prostatectomía la supervivencia cáncer específica a los 5 y 10 años fue del 74-85% y del 60,1-62% respectivamente<sup>214,215</sup>. Cuando se administró deprivación androgénica como tratamiento adyuvante tras la prostatectomía la supervivencia cáncer específica a los 5 y 10 fue del 86,5-94% y del 73,7-85,8%

respectivamente<sup>216,217,218</sup>. Messing y cols.<sup>219</sup> en un estudio aleatorizado en pacientes pN+ entre privación androgénica precoz o tardía observaron un aumento de la supervivencia global ( $p=0,02$ ) y de la supervivencia cáncer específica ( $p=0,002$ ) en los pacientes con privación androgénica precoz.

### 1.8.3 RECOMENDACIONES DE LAS GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA SOBRE LA PROSTATECTOMÍA

La GPC de la Asociación Europea de Urología (EAU) <sup>75</sup> recomienda la PR en los siguientes supuestos:

- Pacientes clasificados como grupo de riesgo bajo (cT1-2a y Gleason 2-6 y PSA < 10 ng/ml.) o intermedio (cT2b-T2c o Gleason / o PSA entre 10 y 20 ng/ml.) y una expectativa de vida superior a 10 años. (NE = 1b).
- Pacientes seleccionados de alto riesgo (cT3a o Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml.) con bajo volumen tumoral (NE = 3).
- Pacientes seleccionados de muy alto riesgo (cT3b-T4 N0 o cualquier T, N1) en el contexto de un tratamiento multimodal (NE = 3).

La GPC del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2011 recomienda la PR en los siguientes supuestos:

- Pacientes con muy bajo riesgo (cT1-2a y Gleason 2-6 y PSA < 10 ng/ml., PSAD < 0,15 ng/ml/g y menos de 3 cilindros con cáncer y ≤ del 50% de afectación en 1 cilindro) y una expectativa de vida superior a 20 años (NE = 2A).

- Pacientes con riesgo bajo (cT1-2a y Gleason 2-6 y PSA < 10 ng/ml.) o intermedio (cT2b-T2c o Gleason / o PSA entre 10 y 20 ng/ml.) y una expectativa de vida superior a 10 años. (NE = 2A).
- Pacientes de alto riesgo (cT3a o Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml.) y muy alto riesgo (T3B-4) seleccionados con glándula no fija (NE = 2A).

### **1.9 RECIDIVA BIOQUÍMICA**

El PSA se utiliza de forma rutinaria para monitorizar el seguimiento de la enfermedad después de tratamiento primario con intención curativa, ya que su elevación por encima de un valor previamente definido antecede de media a la progresión metastática y a la muerte-específica por CP en 7 y 15 años respectivamente<sup>220,221</sup>.

La gran mayoría de pacientes diagnosticados en la actualidad de C P presentan enfermedad clínicamente localizada y, por lo tanto son candidatos a tratamiento con intención curativa. No obstante, a pesar de que cada vez detectamos la enfermedad más precozmente, una cuarta parte de los pacientes sometidos a PR presentarán elevación del PSA durante el seguimiento<sup>222</sup>. Resulta llamativo el hecho que varios investigadores han demostrado que las tasas de progresión de la enfermedad pueden variar hasta un 35% en función de la definición de RB utilizada<sup>223,224,225</sup>. Así pues, la probabilidad a 3 años de elevación continuada de PSA y/o de tratamiento secundario puede variar del 50% al 79% en función de si la definición de la RB sitúa el punto de corte de PSA en un valor de 0,2 o de 0,4 ng/ml<sup>223</sup>.

### 1.9.1 DEFINICIÓN

El término RB se utiliza ampliamente tanto para valorar el éxito o fracaso del tratamiento primario como para plantear el inicio del tratamiento secundario. No existen en la actualidad criterios uniformes para definir la RB después de PR. La definición de recurrencia tras PR se ha basado generalmente en una elevación aislada del nivel de PSA. Sin embargo se han empleado diferentes puntos de corte de PSA: mayor de 0,1<sup>226</sup>, mayor de 0,2<sup>220,227,228</sup>, mayor de 0,4<sup>222,223</sup>, o mayor de 0,5 ng/ml<sup>229</sup>.

Probablemente el estudio publicado por Amling<sup>223</sup> fue el primero que intentó determinar de manera sistemática el punto de corte ideal para definir la RB. Realizó un estudio retrospectivo sobre 2.782 pacientes tratados con PR en el periodo 1987-1993. Observó que el riesgo de progresión del PSA a los 3 años en los pacientes con un PSA > 0,2 ng/ml fue del 49%, mientras que el riesgo aumentaba al 72% para los pacientes con PSA > 0,4 ng/ml., como se observa en la siguiente figura tomada del artículo original.

TABLE 3			
Initial PSA (ng./ml.)	No. Pts. With This PSA Level*	% Pts. With Subsequent PSA Increase†	% Pts. With Subsequent PSA Increase or Treatment†
0.20–0.29	773	49	50
0.30–0.39	450	62	65
0.40–0.49	323	72	79
0.50–0.59	279	60	67
0.60–0.69	172	77	84
0.70–0.79	175	75	88
0.80–0.89	137	76	87
* Patients may be included in multiple levels.			
† Three-year estimate based on Kaplan-Meier method.			

Figura 34. Puntos de corte para recidiva bioquímica tras prostatectomía<sup>223</sup>

Según Freedland<sup>230</sup> el punto de corte ideal para definir la RB después de PR debería ser el menor valor de PSA en el cual exista un riesgo sustancial de progresión posterior de PSA en el año siguiente, conjuntamente con un riesgo de progresión cercano al 100% en los siguientes 3 años. Con esta premisa, estudió retrospectivamente a 358 pacientes con CP tratados con PR entre 1991 y 2001 y llegó a la conclusión de que los pacientes con un PSA > 0,2 ng/ml tenían una elevada probabilidad de desarrollar un aumento del PSA en el siguiente año (86%) y del 100% en los 3 años siguientes, como se observa en la siguiente figura toma del artículo original.

**TABLE III. Risk of increasing PSA value or need for secondary treatment according to various cutpoints of PSA**

PSA Value (ng/mL)	Patients (n)	1-yr Risk of Increasing PSA (%)	1-yr Risk of Increasing PSA or Second Treatment (%)	3-yr Risk of Increasing PSA (%)	3-yr Risk of Increasing PSA or Second Treatment (%)
0.01–0.1	73	36 (25–50)	37 (26–51)	67 (46–87)	68 (46–87)
0.11–0.2	34	64 (46–82)	69 (52–84)	93 (74–99)	94 (77–99)
0.21–0.3	26	86 (69–97)	88 (73–97)	100 (87–100)	100 (87–100)
0.31–0.4	29	60 (37–84)	76 (57–90)	84 (61–97)	90 (74–98)
0.41–0.5	11	67 (38–92)	73 (46–93)	89 (61–99)	91 (67–99)

Key: PSA = prostate-specific antigen.  
Numbers in parentheses are the 95% confidence interval.

Figura 35. Probabilidad de elevación del PSA en función del valor de PSA previo<sup>230</sup>

Algunos autores han sugerido que un porcentaje no determinado de elevaciones de PSA pudiera ser debido a la presencia de glándulas prostáticas benignas (márgenes incidentales) después de la prostatectomía. Djavan y cols.<sup>231</sup> identificaron glándulas benignas en el 27% de los márgenes quirúrgicos, mientras que Shah y cols.<sup>232</sup> solo las encontraron en el 11% de sus prostatectomías.

Debido a la variable evolución de la RB algunos autores creen que el punto de corte de PSA para definir la RB debería de relacionarse con una alta probabilidad de progresión metastática o muerte cáncer específica por CaP. Stephenson y cols.<sup>233</sup> opinan que para que la definición sea clínicamente útil debería de considerarse la especificidad (asociación con progresión metastática) y la sensibilidad (detección de la RB de forma tan precoz que permita realizar con éxito un tratamiento de rescate).

Ya que la aparición de metástasis es el principal factor de supervivencia, que no tiene tratamiento curativo y que precede en 3-6 años al exitus, Stephenson y cols. publicaron con este objetivo un estudio sobre el seguimiento de 3.125 pacientes en el que se disponía de una media de 7 determinaciones por paciente. Analizaron 10 definiciones distintas de RB y definieron una variable estadísticas ( $R^2$ ) que consideraba tanto la sensibilidad como la especificidad y que la utilizaron para buscar la definición de RB que mejor se relacionara con el desarrollo de la enfermedad metastática. Estos autores llegaron a la conclusión que el corte de PSA en 0,4 ng/ml y aumentando es el que mejor se relacionaba con la progresión metastática, con una elevada tasa de tratamiento secundario, con una continuada progresión de PSA y con un rápido PSADT, como se observa en la siguiente figura toma del artículo original.

BCR Definition	4-Year Estimate (%)	Progression Events		Median Time to PSA Rise (months)	PSADT		Patients Assessable for PSADT	
		No.	%		Median	IQR	No.	%
Single PSA $\geq 0.6$	91	291	84	5.0	12.1	5.1-74	307	88
Single PSA $\geq 0.4$	88	329	79	6.0	13.5	5.6-133	363	87
Single PSA $\geq 0.2$	67	387	69	7.4	20.3	7-338	532	96
PSA $\geq 0.4$ and rising	91	276	87	4.8	14.5	6.4-59	274	86
PSA $\geq 0.2$ and rising	90	325	84	5.3	14.5	6.1-60	329	85
PSA $\geq 0.1$ and rising	69	296	68	11.3	21.4	8-403	422	97
2 successive rises, final $\geq 0.2$	90	383	84	5.9	16.1	7.2-403	420	92
3 successive rises	92	333	84	5.1	15.6	7.3-112	364	91
3 successive rises of $\geq 0.1$	94	299	83	5.3	15.4	7-67	326	91
3 consecutive rises	83	279	78	5.5	16.6	7.3-290	344	96

Abbreviations: BCR, biochemical recurrence; PSA, prostate-specific antigen; PSADT, PSA doubling time; IQR, interquartile range.

Figura 36. Relación entre el valor de la recidiva bioquímica y progresión del PSA<sup>233</sup>

### 1.9.2 CRITERIOS DE RECIDIVA BIOQUIMICA DESPUES DE PROSTATECTOMIA SEGÚN LAS GPC

La Asociación Americana de Urología (AUA)<sup>234</sup> en su GPC del 2009 define la RB después de PR como la elevación de PSA  $\geq 0,2$  ng/ml seguido por un nuevo valor de PSA que lo confirme. Sin embargo especifica que un PSA  $> 0,4$  ng/ml predice mejor el riesgo de recaída metastática.

La EAU<sup>75</sup> en su GPC define la RB como la elevación de PSA  $\geq 0,2$  ng/ml confirmado por 2 determinaciones consecutivas.

### 1.9.3 FACTORES PRONOSTICOS DE RECIDIVA BIOQUIMICA

El nivel de PSA preoperatorio, el estadio local y el score de Gleason de la biopsia se han definido como variables pronosticas independientes preoperatorias de RB<sup>235,236,237,238</sup>. El score de Gleason, el estadio patológico y el estado de los márgenes quirúrgicos de resección después de la PR se han identificado como factores predictivos independientes de RB<sup>239,240,241,242</sup>.



#### 1.9.4 MODELOS PREDICTIVOS DE RECIDIVA BIOQUIMICA

La cuantificación lo más aproximada posible de la probabilidad del riesgo de RB sería una herramienta muy útil para diseñar la estrategia terapéutica de pacientes con cáncer de próstata. Los nomogramas son instrumentos que utilizan varios parámetros clínicos para predecir la probabilidad de que a un paciente en concreto le suceda un evento. Formalmente son la representación gráfica de un modelo estadístico. La fiabilidad de la predicción es superior al utilizar los nomogramas que cuando se utilizan los esquemas de grupos de riesgo. Las limitaciones de los nomogramas son debidas a: 1 – Generalmente son contruidos y validados en pacientes atendidos en Centros Académicos, que suelen ser diferentes a los pacientes tratados en los hospitales generales; 2 – La evolución de las técnicas de tratamiento hace que los resultados varíen con el paso del tiempo; 3 – La definición de RB no es igual en todos los centros hospitalarios.

Los primeros en asociar los posibles factores de recidiva bioquímica fueron D'Amico y cols<sup>155</sup>, que en 1998 utilizaron una tabla de supervivencia a 2 años basada en los niveles de PSA, el estado patológico de la pieza, el score de Gleason y el estado de los márgenes quirúrgicos; este modelo nunca obtuvo validación externa. Stephenson y cols<sup>243</sup>, en 2005, realizaron un nomograma basado en 1.881 pacientes con un seguimiento de 10 años basándose en los niveles de PSA, el score de Gleason, la invasión de la cápsula, la invasión de las vesículas seminales, el estado de los ganglios linfáticos y el estado de los márgenes quirúrgicos. Walz y cols<sup>244</sup>, en 2009 también realizaron un nomograma utilizando 2.911 pacientes con un seguimiento de 2 años basándose en las mismas variables que Stephenson. Suardi y cols<sup>245</sup>, en 2008

realizaron un nomograma utilizando 601 pacientes y con un seguimiento de hasta 20 años valorando además el uso de la radioterapia adyuvante.

Existen varios programas informáticos para calcular el riesgo de RB de un paciente en particular. El programa del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center<sup>246</sup> se basa en los nomogramas de Kattan y tiene la ventaja de tener tanto versión para ordenador personal como para agenda electrónica. El programa del Center for Prostate Disease Research (CPDR) tiene una versión con las variables preoperatorias<sup>247</sup> y otra con las postoperatorias<sup>248</sup> basadas en las ecuaciones de Bauer. El programa del The Artificial Neural Networks in Prostate Cancer Project<sup>249</sup> se basa en una red neural artificial.

#### 1.9.5 MANEJO DE LA RECIDIVA BIOQUIMICA SEGÚN LAS GUIAS DE PRACTICA CLINICA DE LA AEU<sup>75</sup>

Aproximadamente el 50% de los pacientes con RB tendrán una recidiva local, mientras que el resto tendrán una recidiva a distancia o ambas.

Debido a la escasa sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen (TAC, GO, RM y PETC-TAC) sobre todo en paciente con PSA muy bajos, la GPC de la EAU solo recomienda realizar estudios de imagen cuando el PSA > 20 ng/ml o la PSAv > 2 ng/ml/año.

El tiempo entre la PR y el diagnóstico de la RB, el PSAv, el PSADT, estadio patológico y el score de Gleason de la pieza quirúrgica, se han identificado como factores predictivos de fallo local o a distancia. Así la GPC de la EAU define que:

- Cuando el tiempo entre la PR y la RB es superior a 3 años, el PSADT es  $\geq 11$  meses, el score de Gleason es  $\leq 6$  y el estadio patológico es  $\leq$

pT3a, pN0, R1, la probabilidad de que el paciente tenga un recidiva exclusivamente local es del 80%.

- Cuando el tiempo entre la PR y la RB es menor a 1 año, el PSADT es de 4-6 meses, el score de Gleason es de 8-10 y el estadio patológico es  $\geq$  pT3b o pN1, R1, la probabilidad de que el paciente tenga un recidiva a distancia es del 80%.

La GPC de la EAU en los pacientes con recidiva local recomienda la radioterapia de rescate administrando una dosis de 64-66 Gys antes de que el PSA supere los 0,5 ng/ml. El seguimiento es una opción para los pacientes con contraindicación formal o que no deseen someterse a la radioterapia de rescate. Cuando la probabilidad de que exista una recidiva a distancia la deprivación hormonal administrado de forma precoz es lo recomendado.

#### 1.9.6 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE RESCATE DE LA RECIDIVA BIOQUIMICA

Diversos autores han demostrado que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) después de tratamiento de rescate con radioterapia depende fundamentalmente del nivel de PSA en el momento del tratamiento:

- Wu y cols.<sup>250</sup>, y Schild y cols.<sup>251</sup> obtuvieron que cuando el PSA era  $\leq 2,5$  ng/ml la SLE fue del 53% y de 76% frente al 8% y al 26% cuando el PSA fue  $> 2,5$  ng/ml.
- Forman y cols.<sup>252</sup> obtuvieron una SLE del 83% y del 33% cuando el PSA fue  $< 2$  o  $> 2$  ng/ml respectivamente.

- Stephenson y cols.<sup>253</sup> observaron que la SLE a los 6 años estaba íntimamente relacionada con el nivel de PSA en el momento de aplicar la radioterapia de rescate. así la SLE fue del:
  - 48% cuando el PSA era < 0,5 ng/ml.
  - 40% cuando el PSA era 0,51-1 ng/ml.
  - 28% cuando el PSA era 1,01-1,5 ng/ml.
  - 18% cuando el PSA era > 1,5 ng/ml.

En cambio el beneficio de la deprivación androgénica en los pacientes con evidencia de enfermedad diseminada es incierto. Moul y cols.<sup>254</sup> en un estudio retrospectivo observaron que únicamente en los pacientes de alto riesgo (score de Gleason < 7 y/o PSADT ≤ 12 meses) la deprivación androgénica precoz retardaba la aparición de metástasis clínicas, sin que se observara ningún efecto en la mortalidad cáncer específica.

En un estudio de cohortes la deprivación androgénica precoz se observó un aumento del 5% en la supervivencia libre de progresión (95% frente a 90%,  $p < 0,001$ ) y del 3% en la supervivencia cáncer específica (98% frente a 95%,  $p = 0,009$ ), pero no se observó un aumento de la supervivencia global a los 10 años (84% frente a 83%,  $p = 0,427$ )<sup>255</sup>.

Makarov y cols.<sup>256</sup> en un estudio observacional sobre la historia natural de los pacientes con RB después de PR que fueron tratados con deprivación androgénica cuando desarrollaron metástasis, observaron que la mediana de tiempo entre la RB y la aparición de metástasis fue de 36 meses (0-132), 84 meses (12-180) desde la aparición de las metástasis hasta el exitus y 164 meses (24-216) desde la PR hasta el exitus.



## **2 – JUSTIFICACIÓN.**



El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en el hombre y tiene un tiempo de duplicación tumoral muy largo estimado en 2-3 años. Debido a esto y al adelantamiento diagnóstico que ha supuesto el PSA, la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con prostatectomía radical supera en la mayoría de los casos los 15 años. Pero un 20-35% de pacientes durante el seguimiento presentarán recidiva bioquímica, precisando la aplicación de tratamientos de rescate. En pacientes de alto riesgo de recidiva la aplicación de radioterapia adyuvante ha demostrado su eficacia en la disminución de la recidiva bioquímica. Por lo tanto, el poder calcular el riesgo de recidiva bioquímica de forma individual para cada paciente sería de gran utilidad en la toma de decisiones terapéuticas.

Se puede definir un modelo predictivo como una representación matemática de un aspecto de la realidad que permite predecir comportamientos futuros en función del conocimiento presente.

Los modelos predictivos en la práctica clínica, basándose en unas variables pronósticas (epidemiológicas, clínicas, patológicas, etc.), permitirían cuantificar el riesgo, de forma individualizada, de desarrollar una enfermedad, de presentar una recidiva o de morir a causa de la enfermedad.

En 1976 se publicó el primer modelo predictivo para evaluar el riesgo de una enfermedad crónica, el Framingham Coronary Risk Prediction Model, como apoyo en la toma de decisiones sobre la prevención y el tratamiento de la enfermedad coronaria. Desde entonces el número de estudios diseñados para la construcción de modelos predictivos ha crecido exponencialmente en muchas especialidades de la medicina clínica y, muy especialmente, en el campo de la oncología.



El creciente interés por la medicina individualizada refuerza el papel de los modelos predictivos para la toma de decisiones en la práctica clínica. La predicción está íntimamente vinculada con la identificación de factores de riesgo, o con los procesos para evaluar tecnologías (medicamentos, programas de salud, etc), fenómenos que se relacionan de una manera u otra con la causalidad, y por lo general procuran establecer relaciones de esa índole. La elaboración de estos modelos se basa en una metodología más o menos compleja que va desde la construcción del modelo estadístico, el estudio de su capacidad discriminativa y su calibración, así como las consideraciones acerca de su validez, tanto interna como externa; su adaptabilidad e impacto en la práctica clínica son también cuestiones del máximo interés.

En una búsqueda en la base de datos de PubMed hasta el año 2011 con el término *“risk prediction model”* y acotando la búsqueda a *“clinical trial “* y *“human”* se encontraron 633 artículos publicados. Existen múltiples publicaciones de modelos predictivos para calcular la probabilidad de recidiva bioquímica e incluso la probabilidad de morir por el cáncer de próstata. Pero, en la revisión efectuada, no hemos encontrado ninguno modelo predictivo de la recidiva bioquímica publicado con pacientes españoles.

Por lo tanto, la realización de un modelo predictivo de la recidiva bioquímica en nuestro medio sería de gran interés, ya que nos permitiría tener una herramienta predictiva elaborada con nuestros propios pacientes. Al poder predecir de forma individual la probabilidad de recidiva bioquímica, podríamos aconsejar a los pacientes con cáncer de próstata en la toma de decisiones sobre el tratamiento primario y el posible tratamiento adyuvante a la prostatectomía.

### **3 – OBJETIVOS.**



### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Elaboración de un modelo predictivo para la recidiva bioquímica basándose tanto en variables predictivas clínicas como post-quirúrgicas después de prostatectomía radical.

### **3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Identificación de los factores pronósticos pre-prostatectomía de recidiva bioquímica.
2. Identificación de los factores pronósticos patológicos en la pieza quirúrgica de recidiva bioquímica.
3. Influencia de los factores pronósticos identificados en la supervivencia libre de recidiva bioquímica.
4. Implementación del modelo predictivo obtenido en una hoja de cálculo de Excel que sirva para el cálculo de la estimación de la recidiva bioquímica en la práctica clínica diaria.
5. Comparación de la probabilidad estimada según nuestro modelo predictivo con las herramientas predictivas que utilizamos en la práctica clínica diaria: grupos de riesgo de D'Amico<sup>155</sup> y nomograma de Kattan modificado por Stephenson informatizado que se encuentra en la página web del Memorial Sloan Kettering Cancer Center<sup>246</sup> (<http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>).



## **4– MATERIAL Y MÉTODO.**



#### **4.1 PACIENTES**

El estudio se realizó sobre la base de datos de los pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical del Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Dicha base de datos está implementada en el programa SPSS y recoge los pacientes operados en el periodo comprendido entre 1996 y 2010.

Se seleccionaron los pacientes con enfermedad clínicamente localizada al diagnóstico durante el periodo de tiempo 1996-2007, tratados con prostatectomía radical en monoterapia, que fueran pN0-pNx y con un seguimiento mínimo de 12 meses.

#### **4.2 TÉCNICA QUIRÚRGICA Y SEGUIMIENTO**

Los pacientes fueron clasificados previamente a la cirugía según los grupos de riesgo de recidiva bioquímica de D'Amico<sup>155</sup>

Para el estadio patológico se utilizó la clasificación TNM de la UICC del año 2009<sup>72</sup>. Se descartaron los pacientes en los que se utilizó tratamiento neo o adyuvante.

La prostatectomía radical fue realizada por todos los miembros del Servicio de Urología incluidos los MIR. Se utilizó la técnica de prostatectomía retrógrada descrita por Walsh<sup>257</sup>. La indicación y la extensión de la LFD pelviana se ajustaron a las recomendaciones de la literatura y de las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología al uso durante los 12 años que incluye el estudio.

Las piezas de prostatectomía se procesaron según el procedimiento habitual establecido por el Servicio de Anatomía Patológica.



El seguimiento postcirugía consistió en una determinación de PSA a los 3 meses, semestral hasta el 5º año y anual a partir de entonces. Consideramos como recidiva bioquímica la persistencia o la elevación del PSA después de la prostatectomía radical por encima de 0,4 ng/ml y en ascenso en la siguiente determinación<sup>243</sup>

El tiempo hasta la recidiva bioquímica se definió como el intervalo de tiempo en meses desde la cirugía hasta la aparición de la recidiva bioquímica o en su defecto hasta la fecha de la última revisión. En los pacientes en los que no se normalizó el PSA (< 0,4 ng/ml) después de la prostatectomía (persistencia bioquímica) se le asignó un tiempo hasta la recidiva bioquímica de 0 meses.

El tiempo de seguimiento se definió como el intervalo de tiempo en meses entre la fecha de la prostatectomía y la muerte o en su defecto hasta la fecha de la última visita de seguimiento en donde se le realizó determinación del PSA.

#### **4.3 VARIABLES RECOGIDAS**

Además del nº de historia clínica, el nombre y la fecha de nacimiento se recogieron las siguientes variables clínicas:

1. Variables pre-prostatectomía:
  - a. PSA.
  - b. Estadío Clínico (cT).
  - c. Score de Gleason en la biopsia.
  - d. Grupo de Riesgo de recidiva según D'Amico.

2. Variables post-prostatectomía:

- a. Fecha de la prostatectomía.
- b. Realización de linfadenectomía.
- c. Score de Gleason de la pieza quirúrgica (1º y 2 patrón).
- d. Invasión de la cápsula prostática.
- e. Invasión perineural.
- f. Estadío patológico (pT y pN).
- g. Estado del margen quirúrgico de resección.

3. Variables durante el seguimiento:

- a. Existencia de recidiva bioquímica.
- b. Fecha de la recidiva bioquímica.
- c. PSA en el momento de la recidiva bioquímica.
- d. Fecha de la última revisión realizada.
- e. PSA en la última revisión.
- f. Estado del paciente al final del seguimiento.
- g. Éxito y su fecha.
- h. Causa del éxito.

4. Variables calculadas con las anteriores:

- a. Edad en el momento de la cirugía (fecha de cirugía – fecha de nacimiento).
- b. Tiempo de seguimiento de cada paciente (fecha última visita – fecha de cirugía).
- c. Tiempo de supervivencia libre de recidiva de cada paciente (fecha de la RB o en su defecto última visita – fecha de cirugía).

- d. Agrupación del PSA en  $\text{PSA} \leq 10$  ng/ml, entre 10,1 y 20 ng/ml y mayor de 20 ng/ml.
- e. Agrupación del Score de Gleason de la biopsia y de la pieza de prostatectomía en  $\leq 6$ , 7 o  $\geq 8$ .
- f. Agrupación del estadio clínico en cT1a-c, cT2a-b y cT2c.
- g. Agrupación del estadio patológico (pT) en pT2a-b, pT2c, pT3a y pT3b.

#### **4.4 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

Después de la recogida de los datos del informe anatomopatológico, se procedió a la anonimización del registro de la base de datos, para cumplir con la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE, núm. 298, de 14 de diciembre de 1999).

#### **4.5 ACTUALIZACION DE LA BASE DE DATOS**

La actualización del seguimiento de los pacientes seleccionados para este estudio se realizó durante el mes de Diciembre del 2011.

#### **4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Hemos realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para las variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana, etc.) y cualitativas (frecuencias absolutas, etc.). El test exacto de Fisher y la prueba de la Chi cuadrado se utilizaron para evaluar la asociación entre variables categóricas. Para evaluar las diferencias entre las variables con una distribución continua, se utilizó la t de Student o el

test de Mann-Whitney. El método de Kaplan-Meier se ha utilizado para evaluar la supervivencia y el test de long-rank para evaluar las diferencias entre los distintos grupos con sus intervalos de confianza al 95%. Se realizó un análisis univariante y posteriormente se ajustó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (método enter).

Se realizó una regresión logística múltiple y se calculó la probabilidad individual de la aparición de la RB según la ecuación general (función logística)<sup>258,259</sup>:

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta_1 X_1 - \beta_2 X_2 - \beta_3 X_3 - \dots - \beta_k X_k)}$$

Dónde:

- **Y** es la variable dependiente (recidiva bioquímica si).
- **X1, X2, X3, ..., Xk** son las variables independientes identificadas.
- **$\alpha, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_k$**  son los parámetros del modelo.
- **exp** es la función exponencial simplificada. Corresponde a elevar el número **e** a la potencia contenida dentro del paréntesis. El número **e** es la constante de Euler base de los logaritmos neperianos cuyo valor en milésimas es de 2,718.

En los modelos predictivos la validación se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*. La calibración (grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada) se calculó mediante la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. La discriminación (grado en el que el modelo distingue entre los individuos en los que ocurre el evento y en los que no).

El test de Hosmer-Lemeshow, consiste en establecer los deciles de riesgo o probabilidad predicha por el modelo de presentar el evento, y en cada una de las categorías se comparan los valores observados y los predichos,

tanto para los que tiene el resultado explorado como para los que no lo tienen. Si el test de la Chi cuadrado no muestra significación estadística indicará que existe una elevada coincidencia entre observados y esperados y, por lo tanto, existirá un “*buen ajuste*” del modelo.

La capacidad de discriminación de un modelo predictivo se realiza calculando la sensibilidad, especificidad y la exactitud global, así como con la construcción de una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modelo y calculando el área bajo la curva. De esta forma un área bajo la curva de 0,50 equivale a una capacidad de discriminación nula, cuando llega al 0,70 la capacidad de discriminación es aceptable, si es de 0,80 se considera buena y, perfecta cuando llega a 1<sup>260</sup>.

La significación estadística se consideró cuando existió una  $p < 0,05$ . Todos los cálculos se han realizado con el programa estadístico SPSS versión 15.0 en castellano.

#### **4.7 UTILIDAD Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS**

El modelo predictivo resultante de este trabajo nos va a permitir tener una herramienta para poder estimar, con los datos clínicos y los patológicos, la probabilidad de recidiva bioquímica después de la prostatectomía radical.

En la práctica clínica diaria es imposible realizar el cálculo matemático manual o con una calculadora de la función logística resultante de nuestro estudio. Teniendo en cuenta que prácticamente todas las consultas están dotadas en la actualidad con un ordenador, es posible implementar dicha función logística en una hoja de Excel con lo que el cálculo de dicha función se puede realizar de forma fácil, rápida y sencilla. Dada la generalización de los

dispositivos portátiles (tablets y smartphones) también sería posible la realización de una aplicación móvil (app) para estos dispositivos.



## **5 – RESULTADOS.**





### **5.1 ANÁLISIS DE LA MUESTRA**

Al introducir las condiciones de selección el programa seleccionó automáticamente a 707 pacientes. Se excluyeron 14 (2%) pacientes debido a un seguimiento inferior a 12 meses, de estos pacientes:

- Dos presentaron persistencia bioquímica en la revisión de los 3 meses y no volvieron a la consulta.
- Los otros 12 tuvieron un seguimiento entre 8 y 11 meses. Tres desarrollaron durante ese seguimiento una recidiva bioquímica. Ningún paciente volvió a acudir a revisión pasados los 11 meses
- Tres fueron tratados con bloqueo androgénico y en uno se optó por la abstención terapéutica.
- Tres pacientes sin recidiva bioquímica fallecieron por causas distintas al cáncer de próstata (perforación duodenal, cáncer de pulmón y rotura de aneurisma aórtico) entre los 8 y los 11 meses del seguimiento.

Por lo tanto quedaron 693 pacientes válidos para el estudio.

### **5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

La edad media de los pacientes fue  $63,5 \pm 5,9$  (43-78) años, con una mediana de 64 años. La media de PSA fue de  $9,2 \pm 6,4$  (0,8-69) ng/ml, con una mediana de 8 ng/ml.

El 68,8% de los pacientes tenía un  $\text{PSA} \leq 10$  ng/ml, el 54,4% tenían un score de Gleason en la biopsia  $\leq 6$  y el 65% tenían un estadio clínico igual a cT1a-c. El 40% de los pacientes se clasificó en el grupo de riesgo intermedio de recidiva.

El resto de las características clínicas se detallan en la tabla siguiente:

Características Clínicas	Número (%)
<b>PSA:</b>	
• $\leq 10$	477 (68,8%)
• 10,01 – 20	176 (25,4%)
• $\geq 20$	29 (4,2%)
• Desconocido	11 (1,6%)
<b>Score de Gleason de la biopsia:</b>	
• $\leq 6$	378 (54,4%)
• 7	206 (29,7%)
• $\geq 8$	109 (15,7%)
<b>Estadio Clínico (cT):</b>	
• T1a-c	388 (56%)
• T2a-b	209 (30,2%)
• T2c	34 (4,9%)
• Desconocido	62 (8,9%)
<b>Grupos de Riesgo de D'Amico:</b>	
• Bajo	274 (39,5%)
• Intermedio	277 (40%)
• Alto	140 (20,2%)
• Desconocido	2 (0,3%)

Tabla 11. Características clínicas de la serie

La distribución del número de prostatectomías por año se describe en el gráfico siguiente:

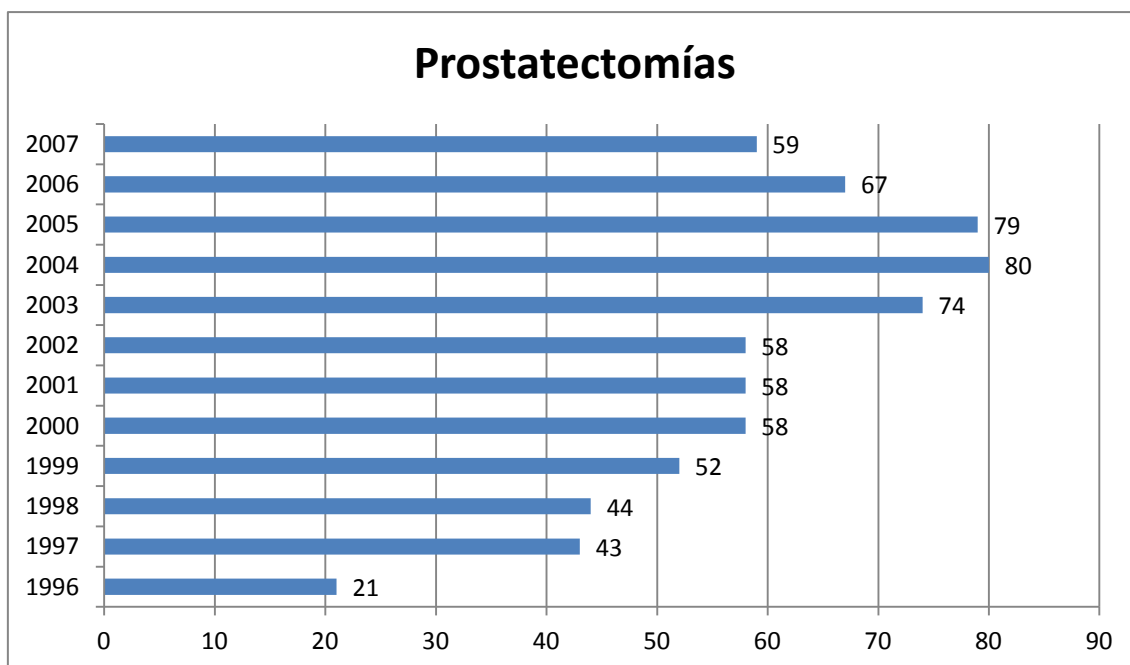


Figura 37. Distribución anual del número de prostatectomías

La distribución de los pacientes según el grupo de riesgo de D'Amico por año se observa en el siguiente gráfico:

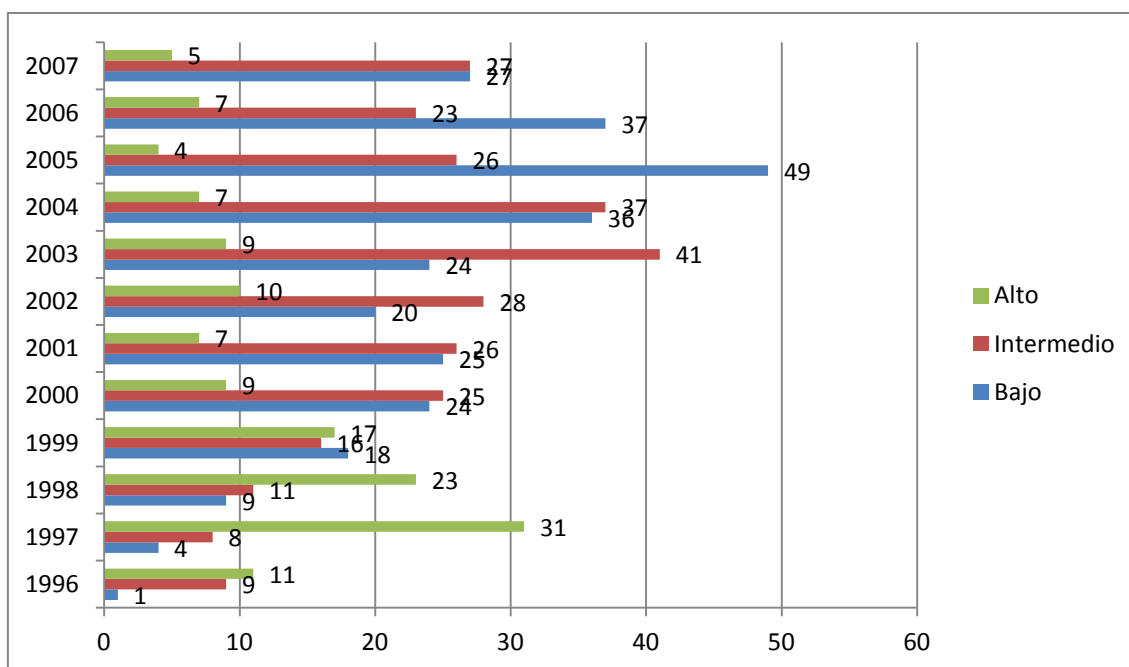


Figura 38. Número de prostatectomías anuales según los grupos de riesgo de D'Amico

### 5.3 CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

El score 7 de Gleason fue el más frecuente en la pieza de la prostatectomía (47,1%), seguido del score 8 o mayor (27,8%) y del score 6 o menor (24,2). En el 17,7% de los casos la neoplasia afectó solo a un lóbulo prostático (pT2a-b), en el 60,1 fue bilateral (pT2c), en el 12,5% el tumor invadía el tejido periprostático (pT3a) y en el 9,5% afectaba a las vesículas seminales (pT3b). El resto de las características patológicas se detallan en la tabla siguiente:

Características Patológicas	Número (%)
<b>Score de Gleason:</b>	
• ≤ 6	168 (24,2%)
• 7	328 (47,3%)
○ 3+4	201 (61,3%)
○ 4+3	116 (35,4%)

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Desconocido</li> </ul>	11 (3,3%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 8</math></li> </ul>	191 (27,6%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocido</li> </ul>	6 (0,9)
<b>Estadio Patológico (pT):</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pT0</li> </ul>	1 (0,1%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pT2</li> </ul>	541 (78,1%)
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pT2a-b</li> </ul> </li> </ul>	126 (23,3%)
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pT2c</li> </ul> </li> </ul>	415 (76,7%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pT3</li> </ul>	151 (21,8%)
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pT3a</li> </ul> </li> </ul>	86 (57%)
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pT3b</li> </ul> </li> </ul>	65 (43%)
<b>Invasión de la cápsula prostática:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> </ul>	427 (61,6%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> </ul>	252 (36,4%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocido</li> </ul>	14 (2,0%)
<b>Invasión perineural:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> </ul>	433 (62,5%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> </ul>	222 (32%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocido</li> </ul>	38 (5,5%)
<b>Afectación del margen quirúrgico:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si (R1)</li> </ul>	196 (28,3%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No (R0)</li> </ul>	493 (71,1%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocido</li> </ul>	4 (0,6%)
<b>Estatus linfadenectomía (pN):</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pN0</li> </ul>	303 (43,7%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pNx</li> </ul>	390 (56,3%)

Tabla 12. Características patológicas de la serie.

## **5.4 RELACION ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS**

### **5.4.1 RELACION ENTRE EL SCORE DE GLEASON DE LA BIOPSIA Y EL SCORE DE GLEASON DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMIA**

En 6 (0,9%) pacientes no se pudo establecer de forma fidedigna el score de Gleason en la pieza de prostatectomía.

El 38,2% de los Gleason 6, el 60,5% de los Gleason 7 y el 75,9% de los Gleason 8 en la biopsia fueron correctamente diagnosticados en la pieza de prostatectomía. El 61,8% de los Gleason 6 fueron infragrados (SG > 6). El 10,1% de los Gleason 7 fueron supragrados (SG ≤ 6) y el 29,3% fueron infragrados (SG ≥ 8). El 24,1% de los pacientes con Gleason ≥ 8 en la biopsia fueron supragrados (SG ≤ 7). De forma global la exactitud fue del 50,8% con una supragración (SG de la biopsia superior al de la pieza quirúrgica) del 6,8% y una infragración del 42,4%, como se puede observar en las tablas siguientes:

Score de Gleason en la Prostatectomía				
SG en la biopsia	≤ 6	7	≥ 8	Total
≤ 6	143 (38,2%)	182 (48,7%)	49 (13,1%)	374
7	21 (10,1%)	124 (60,5%)	60 (29,3%)	207
≥ 8	4 (3,7%)	22 (20,4%)	82 (75,9%)	107
<b>Total</b>	168 (24,5%)	328 (47,7%)	191 (27,8%)	687

Tabla 13. Correlación del grado de Gleason de la biopsia con el de la pieza de prostatectomía.

Score de Gleason en la Prostatectomía			
SG en la biopsia	Exactitud	Supragradación	Infragradación
≤ 6	143 (38,2%)	-----	231 (61,8%)
7	124 (60,5%)	21 (10,1%)	60 (29,3%)
≥ 8	82 (75,9%)	26 (24,1%)	-----
<b>Total</b>	349 (50,8%)	46 (6,8%)	296 (42,4%)

Tabla 14. Variación del grado de Gleason entre la biopsia y pieza de prostatectomía

#### 5.4.2 RELACION ENTRE EL ESTADIO CLINICO (cT) Y EL ESTADIO PATOLOGICO (pT)

En 62 pacientes no se pudo establecer claramente el estadio clínico y, un paciente fue pT0 en la pieza de prostatectomía.

El 14,7% de los pacientes con estadio cT1a-c, el 31,1% con estadio cT2a-b y el 52,9% con estadio cT2c fueron infraestadiados, como se observa en la tabla siguiente:

Estadio Patológico (pT)			
Estadio Clínico (cT)	pT2	pT3	Total
<b>cT1a-c</b>	330 (85,3%)	57 (14,7%)	387
<b>cT2a-b</b>	144 (68,9%)	65 (31,1%)	209
<b>cT2c</b>	16 (47,1%)	18 (52,9%)	34
<b>Total</b>	490 (77,8%)	140 (22,2%)	630

Tabla 15. Correlación entre el estadio clínico y el estadio patológico

El 77,8% de los pacientes clínicamente localizados fueron estadificados correctamente en la pieza de prostatectomía (exactitud), mientras que el 22,2% fueron infraestadificados.



### **5.5 TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LA SERIE**

La media de seguimiento de la serie fue de  $88,5 \pm 39,6$  (12-190) meses con una mediana de 84 meses. El tiempo de seguimiento de la serie estratificado por grupos de riesgo de D'Amico se puede observar en la tabla siguiente:

Tiempo de Seguimiento					
Grupos de riesgo (D'Amico)	Media	D.T.	Min.-Max.	Mediana	p
Bajo	80,3	34,3	12-172	76	< 0,001
Intermedio	87,3	36,9	13-185	85	
Alto	107,1	47,7	12-190	104	
Total serie	88,5	39,6	12-190	84	

Tabla 18. Tiempo de seguimiento según los grupos de riesgo de D'Amico

### **5.6 INCIDENCIA DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA**

En 218 (31,5%) pacientes se observó recidiva bioquímica, en 43 (19,7%) casos se debió a persistencia bioquímica después de la prostatectomía.

La media de tiempo hasta la recidiva bioquímica fue de  $35,5 \pm 32,2$  (0-132) con una mediana de 26 meses para el total de los pacientes. Si excluimos los pacientes con persistencia bioquímica la media fue de  $44,1 \pm 30,1$  (5-132) con una mediana de 36 meses.

No se han encontrado diferencias significativas ( $p=0,37$ ) en el tiempo transcurrido hasta la recidiva bioquímica en función del grupo de riesgo de recidiva de D'Amico, como se puede apreciar en la tabla y gráfico siguientes.

Tiempo hasta la recidiva				
Grupo de Riesgo (D'Amico):	Media	D.T.	Min-Máx.	Mediana
Bajo	36,0	28,8	0-132	33
Intermedio	38,9	33,4	0-131	30
Alto	31,9	32,6	0-122	24
Total	35,5	32,2	0-132	28

Tabla 19. Tiempo hasta la recidiva bioquímica según el grupo de riesgo

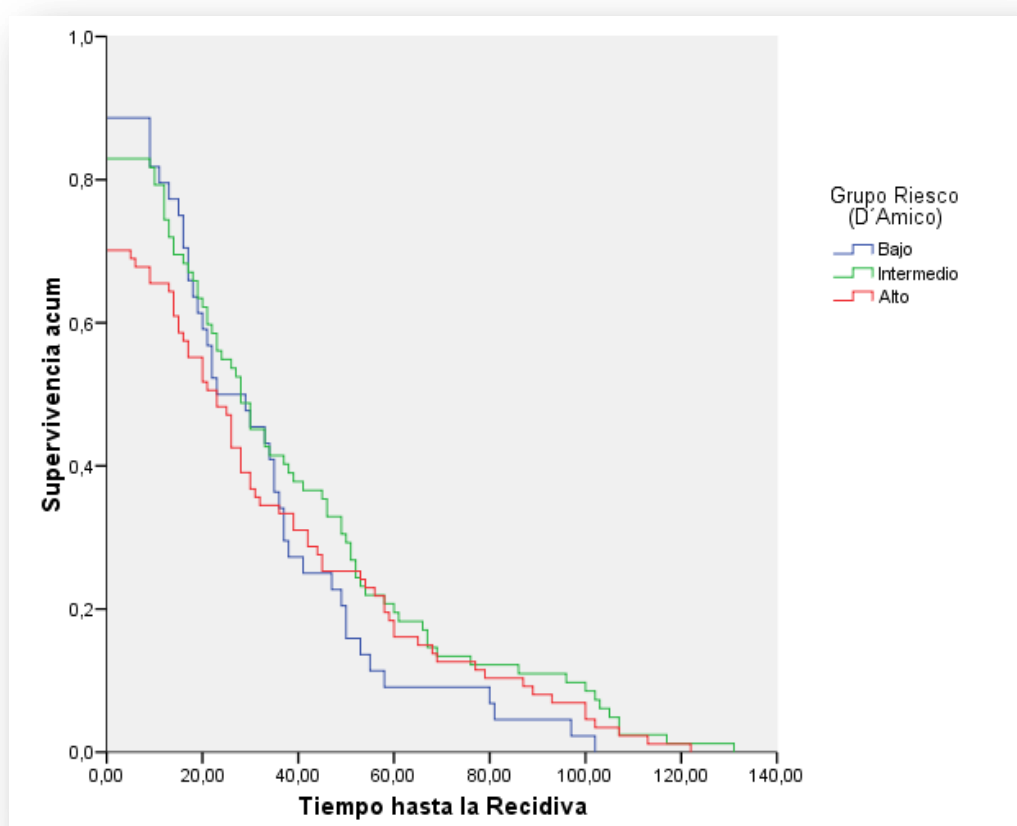


Figura 39. Tiempo transcurrido hasta la recidiva bioquímica según el grupo de riesgo

Del total de pacientes que recidivaron el 82,3% lo hicieron en los 5 primeros años de seguimiento y el 91,2% lo hicieron en los primeros 8 años como se observa en la tabla siguiente:

Recidiva Bioquímica		
Años desde la Prostatectomía:	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
1º	25,6%	25,6%
2º	20,5%	46,1%
3º	14,4%	60,5%
4º	9,8%	70,3%
5º	12,1%	82,4%
6º	3,7%	86,1%
7º	2,8%	88,9%
8º	2,3%	91,2%
9º	6,5%	97,7%
10º	0,9%	98,6%
> 10	1,4%	100%

Tabla 20. Porcentaje de recidivas post prostatectomía.

El porcentaje de recidiva bioquímica anual según el grupo de riesgo de D'Amico se puede observar en la tabla siguiente:

Recidiva Bioquímica por Grupo de Riesgo de D'Amico						
Años desde la PR:	Bajo	% Acum.	Intermedio	% Acum.	Alto	% Acum.
1º	17%	17%	23,8%	23,8%	32,1%	32,1%
2º	27,7%	44,7%	19%	42,8%	17,9%	50%
3º	14,9%	59,6%	13,1%	55,9%	15,5%	65,5%
4º	12,8%	72,4%	9,5%	65,4%	8,3%	73,8%
5º	14,9%	87,3%	13,1%	78,5%	9,5%	83,3%
6º	0%	87,3%	6%	84,5%	3,6%	86,9%
7º	6,4%	93,7%	1,2%	85,7%	2,4%	89,3%
8º	0%	93,7%	2,4%	88,1%	3,6%	92,9%
9º	4,3%	98%	9,5%	97,6%	4,8%	97,7%
10º	0%	98%	1,2%	98,8%	1,2%	98,9%
> 10	2%	100%	1,2%	100%	1,1%	100%

Tabla 21. Porcentaje de RB según el año post prostatectomía y el grupo de riesgo.

## **5.7 RELACION DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA:**

### **5.7.1 RELACION ENTRE EL PSA Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA**

La supervivencia libre de recidiva bioquímica está directamente relacionada con el nivel de PSA ( $p < 0,001$ ) como se puede observar en las siguientes tablas y gráfico.

<b>Supervivencia libre de Recidiva Bioquímica</b>			
<b>Grupos de PSA</b>	<b>5 años</b>	<b>10 años</b>	<b>p</b>
<b>≤ 10</b>	80,15	67,4%	
<b>10,1 - 20</b>	58,9%	44%	< 0,001
<b>&gt; 20</b>	32,5%	27,9%	

Tabla 22. Supervivencia libre de recidiva bioquímica según el valor de PSA

<b>Estimación de la Media y la Mediana del Tiempo de Supervivencia</b>		
<b>Grupos de PSA</b>	<b>Media (IC95%)</b>	<b>Mediana (IC95%)</b>
<b>≤ 10</b>	136, (129,3-142,8)	----
<b>10,1 - 20</b>	105,1 (92,9-117,3)	100 (79,9-120,1)
<b>&gt; 20</b>	59,1 (35,8-82,3)	30 (18,2-41,8)

Tabla 23. Media y mediana de supervivencia según valor de PSA

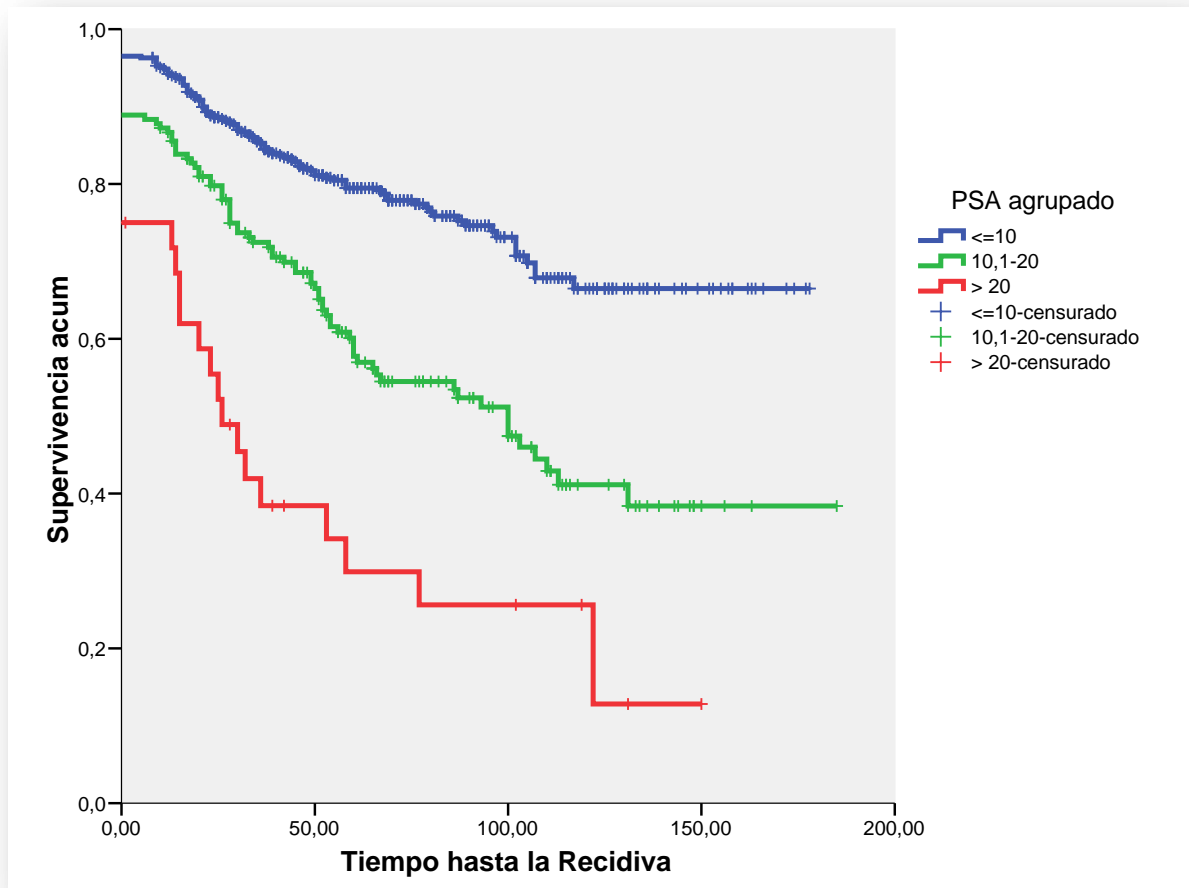


Figura 40. Tiempo hasta la recidiva bioquímica según el valor de PSA

### 5.7.2 RELACION ENTRE EL SCORE DE GLEASON Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA

La supervivencia libre de recidiva bioquímica está directamente relacionada con el score de Gleason de la biopsia ( $p < 0,001$ ), como se puede observar en las siguientes tablas y gráfico.

Supervivencia libre de Recidiva Bioquímica			
Gleason biopsia	5 años	10 años	p
≤ 6	81,2%	74,6%	< 0,001
7	70,8%	54,7%	
≥ 8	55,6%	30,9%	

Tabla 24. Supervivencia libre de recidiva bioquímica según el grado de Gleason

Estimación de la Media y la Mediana del Tiempo de Supervivencia		
Gleason biopsia	Media (IC95%)	Mediana (IC95%)
≤ 6	144,7 (136,4-153,1)	----
7	118,1 (107,1-129,0)	----
≥ 8	81,2 (67,7-94,7)	65 (43,4-86,6)

Tabla 25. Media y mediana de supervivencia estimados según el grado de Gleason

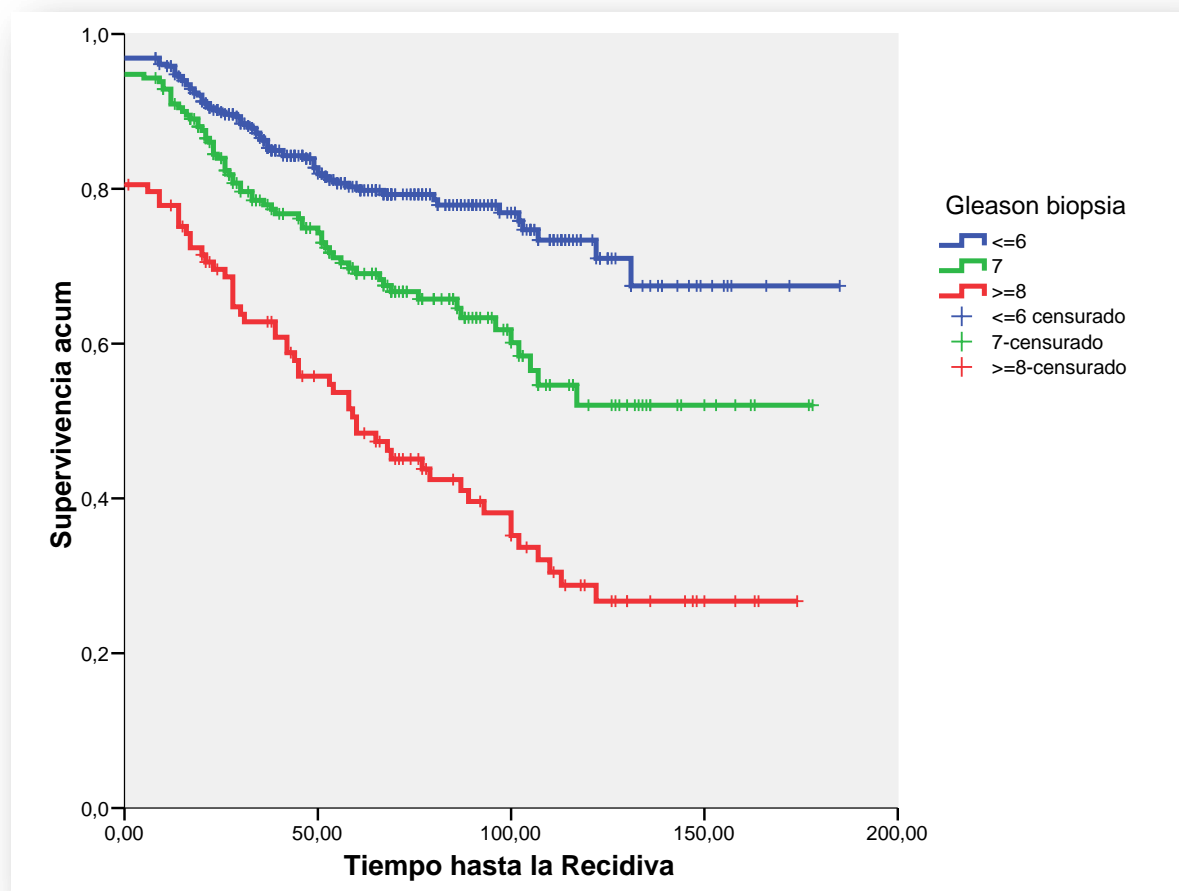


Figura 41. Tiempo hasta la recidiva según el grado de Gleason

### 5.7.3 RELACION ENTRE EL ESTADIO CLINICO Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA

La supervivencia libre de recidiva bioquímica está directamente relacionada con el estadio clínico ( $p < 0,001$ ), como se puede observar en las siguientes tablas y gráfico.

Supervivencia libre de Recidiva Bioquímica			
Estadio Clínico	5 años	10 años	p
cT1a-c	78,1%	64,2%	< 0,001
cT2a-b	68,8%	55,3%	
cT2c	42,2%	29,5%	

Tabla 26. Supervivencia libre de recidiva bioquímica según el estadio clínico

Estimación de la Media y la Mediana del Tiempo de Supervivencia		
Estadio Clínico	Media (IC95%)	Mediana (IC95%)
cT1a-c	134,8 (126,6-142,9)	----
cT2a-b	114,5 (104,4-124,6)	----
cT2c	68,7 (45,6-91,8)	42 (11,0-72,9)

Tabla 27. Estimación de la media y mediana de supervivencia libre de recidiva bioquímica según el estadio clínico

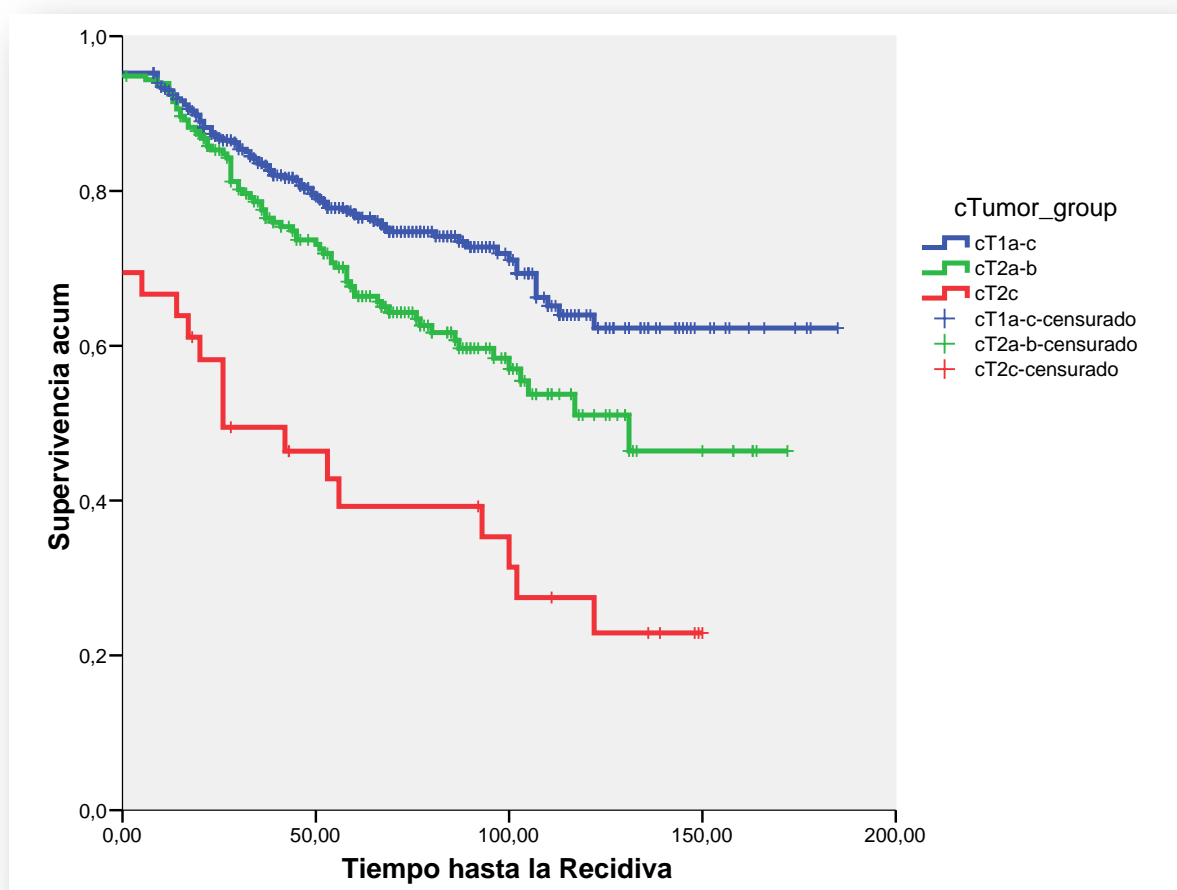


Figura 42. Tiempo hasta la recidiva bioquímica según el estadio clínico.

#### 5.7.4 RELACION ENTRE LOS GRUPOS DE RIESGO DE D'AMICO Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA

Al clasificar los pacientes según los grupos de riesgo de recidiva de D'Amico también se observa una relación directa entre el grupo de riesgo y la recidiva bioquímica ( $p < 0,001$ ) como se observa en las siguientes tablas y el siguiente gráfico:



Supervivencia libre de Recidiva Bioquímica			
Grupo de Riesgo:	5 años	10 años	p
Bajo	84,1%	78,3%	< 0,001
Intermedio	75,1%	58,4%	
Alto	49,5%	32,4%	

Tabla 28. Supervivencia libre de recidiva según el grupo de riesgo

Estimación de la Media y la Mediana del Tiempo de Supervivencia		
Grupo de Riesgo:	Media (IC95%)	Mediana (IC95%)
Bajo	142,7 (134,9-150,5)	---
Intermedio	128,7 (118,9-138,6)	---
Alto	80,2 (68,1-92,3)	59 (35,9-82,1)

Tabla 29. Media y mediana estimadas de supervivencia según el grupo de riesgo

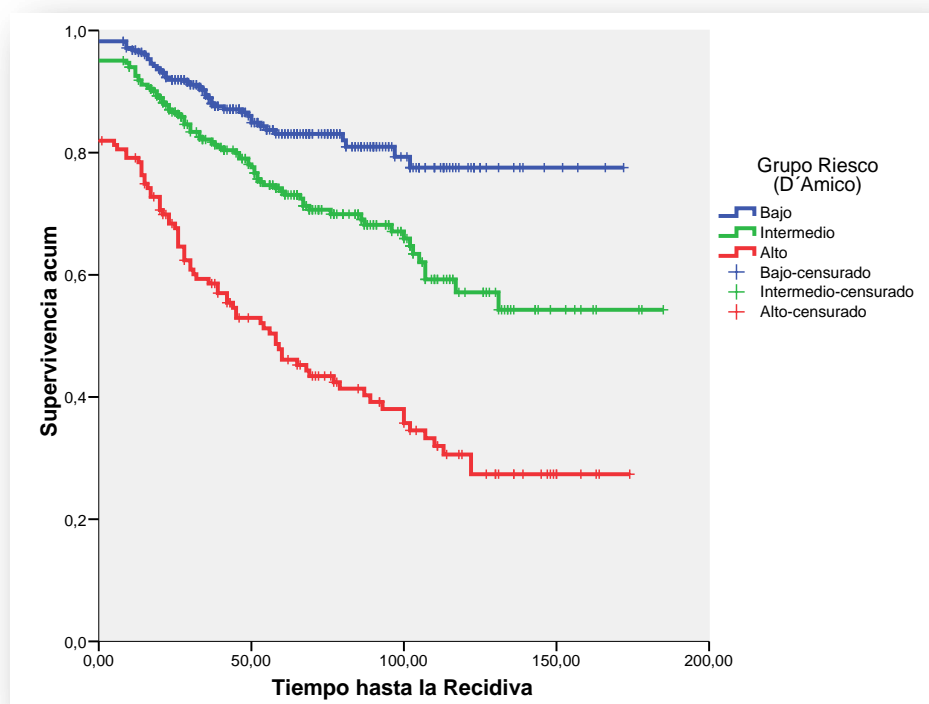


Figura 43. Tiempo hasta la recidiva según el grupo de riesgo.

## **5.8 ANALISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES CLINICAS EN RELACION CON LA RECIDIVA BIOQUIMICA**

Los pacientes sin recidiva bioquímica presentaban una mediana de edad de  $63,3 \pm 6,1$  (43-76) con una mediana de 64 años, frente a  $64 \pm 5,6$  (48-78) con una mediana de 65 años de los pacientes que presentaron recidiva bioquímica ( $p=0,20$ ).

Los valores de referencia para calcular el riesgo relativo (HR) de cada categoría dentro de cada variable categórica se establecieron de la siguiente forma:

- PSA =  $\leq 10$  ng/ml.
- Estadio Clínico = cT1a-c
- Score de Gleason de la biopsia =  $\leq 6$

En el análisis univariante existió una relación estadísticamente significativa entre la recidiva bioquímica y las siguientes variables: el PSA, el score de Gleason de la biopsia y el estadio como se observa en la tabla siguiente.

<b>Variables</b>	<b>Riesgo Relativo (HR)</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>PSA:</b>			< 0,001
• $\leq 10$	1,00	Referencia	
• 10,1 – 20	2,81	1,95-4,04	< 0,001
• > 20	10,12	4,21-24,32	< 0,001
<b>Gleason biopsia:</b>			< 0,001
• $\leq 6$	1,00	Referencia	
• 7	2,03	1,39-2,97	< 0,001
• $\geq 8$	6,04	3,82-9,55	< 0,001
<b>Estadio Clínico:</b>			<0,001
• cT1a-c	1,00	Referencia	

• <b>cT2a-b</b>	1,57	1,10-2,25	0,01
• <b>cT2c</b>	5,64	2,65-12,00	<0,001

Tabla 30. Análisis univariante de las variables clínicas

En el análisis multivariante se han incluido todas las variables anteriores ya que resultaron significativas.

Variables	B	Riesgo Relativo (HR)	IC95%	p
<b>PSA:</b>				< 0,001
• <b>≤ 10</b>		1,00	Referencia	
• <b>10,1 – 20</b>	0,927	2,52	1,69-3,76	< 0,001
• <b>&gt; 20</b>	2,097	8,14	3,17-20,87	< 0,001
<b>Gleason biopsia:</b>				< 0,001
• <b>≤ 6</b>		1,00	Referencia	
• <b>7</b>	0,795	2,21	1,45-3,37	0,001
• <b>≥ 8</b>	1,616	5,03	2,98-8,48	< 0,001
<b>Estadio Clínico:</b>				0.19
• <b>cT1a-c</b>		1,00	Referencia	
• <b>cT2a-b</b>	0,127	1,13	0,75-1,70	0,53
• <b>cT2c</b>	0,776	2,17	0,93-5,07	0,07
<b>Constante</b>	-1,758			

Tabla 31. Análisis multivariante de las variables clínicas. B – parámetro estimado

El PSA y el score de Gleason, se comportaron como factores predictores independientes de recidiva bioquímica, mientras que el estadio clínico cT2c presentó una marcada tendencia a la significación estadística.

## **5.9 DESARROLLO DEL MODELO PREDICTIVO PARA EL CÁLCULO DE LA PROBABILIDAD DE RECIDIVA CON LAS VARIABLES CLINICAS**

Después del análisis de regresión logística múltiple e identificadas las variables asociadas de forma independiente a la recidiva bioquímica se construyó el modelo predictivo.

El modelo de regresión logística permite tener en cuenta el efecto de varias variables en la probabilidad de recidiva bioquímica. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante la siguiente fórmula de predicción:

$$\text{exp} = -1,758 + 0,927(\text{PSA}=10,1-20) + 2,097(\text{PSA}=20) + 0,795(\text{Gleason}=7) + 1,616(\text{Gleason} \geq 8) + 0,127 (\text{estadio clínico} = \text{cT2a-b}) + 0,776(\text{estadio clínico}=\text{cT2c})$$

La probabilidad de que un paciente tenga una recidiva bioquímica durante el seguimiento se calculará con la siguiente fórmula:

$$P(RB = Si) = \frac{1}{1 + e^{-(\text{exp})}}$$

## **5.10 VALIDACION DEL MODELO PREDICTIVO SOBRE VARIABLES CLINICAS**

En los modelos predictivos la validación se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*.

### **5.10.1 CALIBRACION**

La calibración es el grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada. Para ello hemos utilizado la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. El test de la Chi cuadrado fue de 1,318 (p=0,971), por lo tanto al no existir significación estadística nos indica que existe una elevada coincidencia entre

los resultados observados y los esperados y, por lo tanto, “*un buen ajuste*” del modelo.

Prueba Hosmer-Lemeshow			
Paso	Chi-cuadrado	Gl	p
1	1,318	6	0,971

Tabla 32. Calibración del modelo según la prueba Hosmer-Lemeshow

### 5.10.2 DISCRIMINACION

La discriminación es el grado en el que el modelo distingue entre los individuos en los que ocurre el evento y en los que no. La capacidad de discriminación de un modelo predictivo se realiza calculando la sensibilidad, especificidad y la exactitud global. Construyendo una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modelo y calculando el área bajo la curva.

Observado	Pronosticado		
	Recidiva Si	Recidiva No	% Correcto
<b>Si</b>	396	27	93,6%
<b>No</b>	129	75	36,8%
<b>Porcentaje Global</b>			75,1%

Tabla 33. Correlación entre los eventos observados en la serie y los pronosticados por el modelo

Por lo tanto, la sensibilidad es del 93,6% con una especificidad del 36,8% y una exactitud global para el modelo construido del 75,1%.

En el gráfico siguiente se observa la curva ROC correspondiente al modelo predictivo.

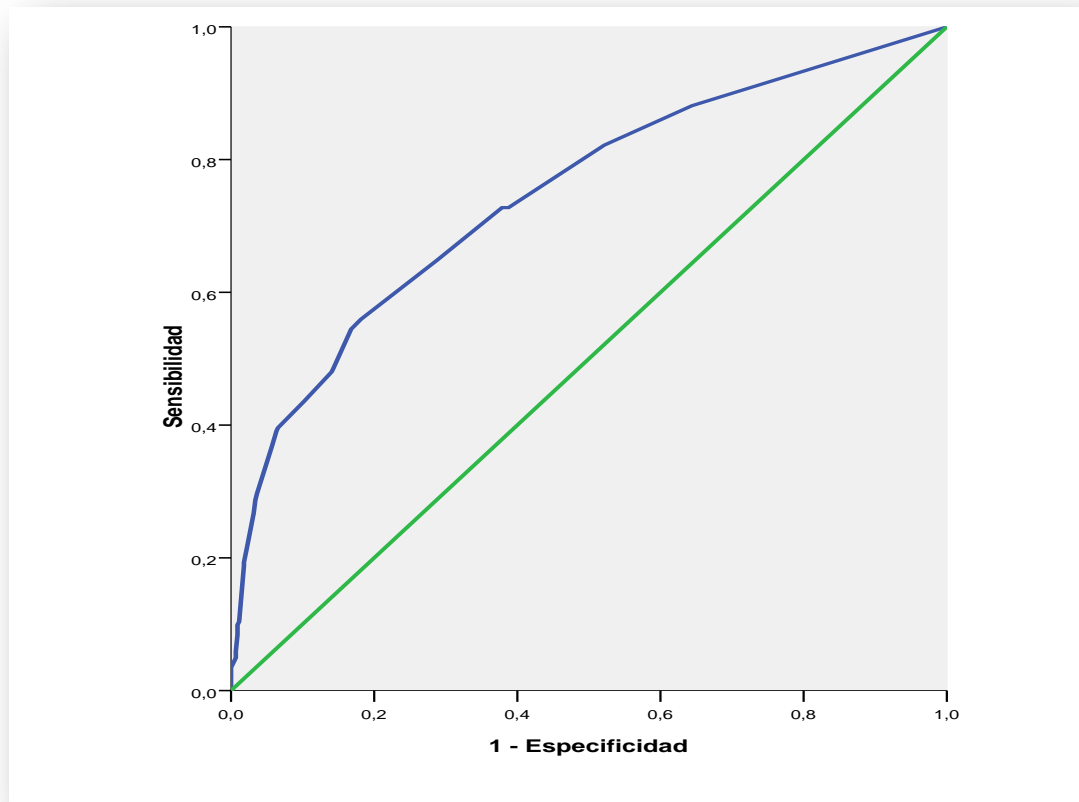


Figura 44. Curva ROC sobre la capacidad de discriminación del modelo predictivo

El modelo presenta una capacidad predictiva del 73% (área bajo la curva) con un IC95% del 68,6 – 77,4 y una significación estadística ( $p < 0,001$ ).

## **5.11 RELACION DE LAS CARACTERISTICAS PATOLOGICAS CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA**

### **5.11.1 RELACION ENTRE EL SCORE DE GLEASON Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA**

La supervivencia libre de recidiva está directamente relacionada con el score de Gleason ( $p < 0,001$ ) como se observa en las siguientes tablas y el siguiente gráfico.

<b>Supervivencia libre de Recidiva Bioquímica</b>			
<b>Score de Gleason PR</b>	<b>5 años</b>	<b>10 años</b>	<b>p</b>
<b>≤ 6</b>	87,5%	86,5%	<b>&lt; 0,001</b>
<b>7 (3+4)</b>	87,1%	83%	
<b>7 (4+3)</b>	76,3%	50,5%	
<b>≥ 8</b>	46,7%	30,5%	

Tabla 34. Relación entre la supervivencia libre de recidiva bioquímica y el score Gleason

<b>Estimación de la Media y la Mediana del Tiempo de Supervivencia</b>		
<b>Score de Gleason PR</b>	<b>Media (IC95%)</b>	<b>Mediana (IC95%)</b>
<b>≤ 6</b>	135,1 (125,3-144,8)	----
<b>7 (3+4)</b>	149,5 (139,3-159,8)	----
<b>7 (4+3)</b>	115,2 (102,4-127,9)	
<b>≥ 8</b>	79,9 (69,4-90,4)	58 (43,0-73,08)

Tabla 35. Relación entre el score Gleason y la media y mediana estimadas de supervivencia

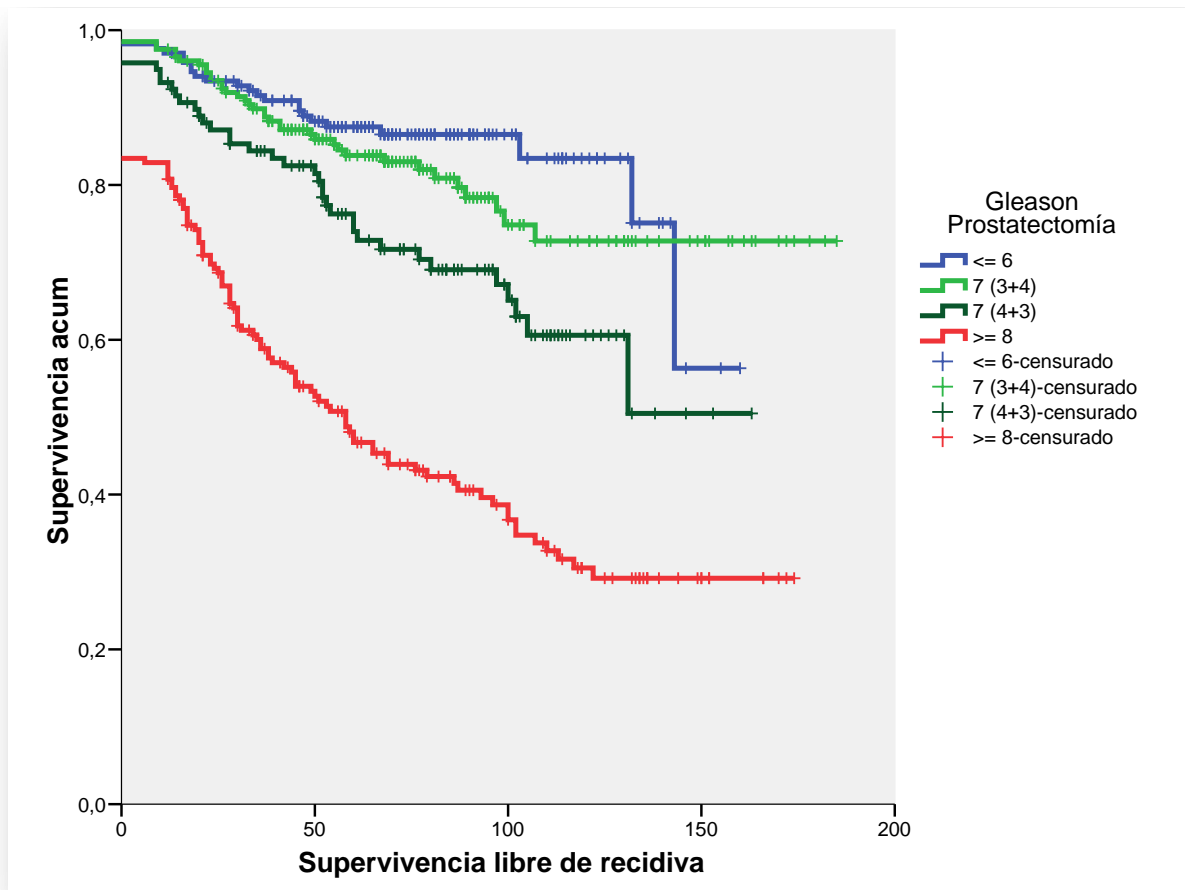


Figura 45. Relación entre el score Gleason de la prostatectomía y la supervivencia libre de recidiva bioquímica.

No se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia libre de recidiva bioquímica entre los pacientes con un Gleason  $\leq 6$  y con un Gleason 7 (3+4) ( $p=0,31$ ). En cambio si existen diferencias significativas entre los pacientes con Gleason 7 (3+4) y con Gleason 7 (4+3) ( $p=0,02$ ).



### 5.11.2 RELACION ENTRE LA INVASION CAPSULAR Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA

La supervivencia libre de recidiva está directamente relacionada con la invasión de la cápsula prostática ( $p < 0,001$ ) como se observa en las siguientes tablas y el siguiente gráfico.

Supervivencia libre de Recidiva Bioquímica			
Invasión capsular	5 años	10 años	p
No	83%	77,5%	
Si	67,7%	50,1%	< 0,001

Tabla 36. Relación entre la invasión capsular y la supervivencia libre de recidiva

Estimación de la Media y la Mediana del Tiempo de Supervivencia		
Invasión capsular	Media (IC95%)	Mediana (IC95%)
No	150,1(140,7-159,5)	----
Si	113,3(105,5-121,2)	122

Tabla 37. Relación entre la invasión capsular y la media y mediana estimadas de supervivencia

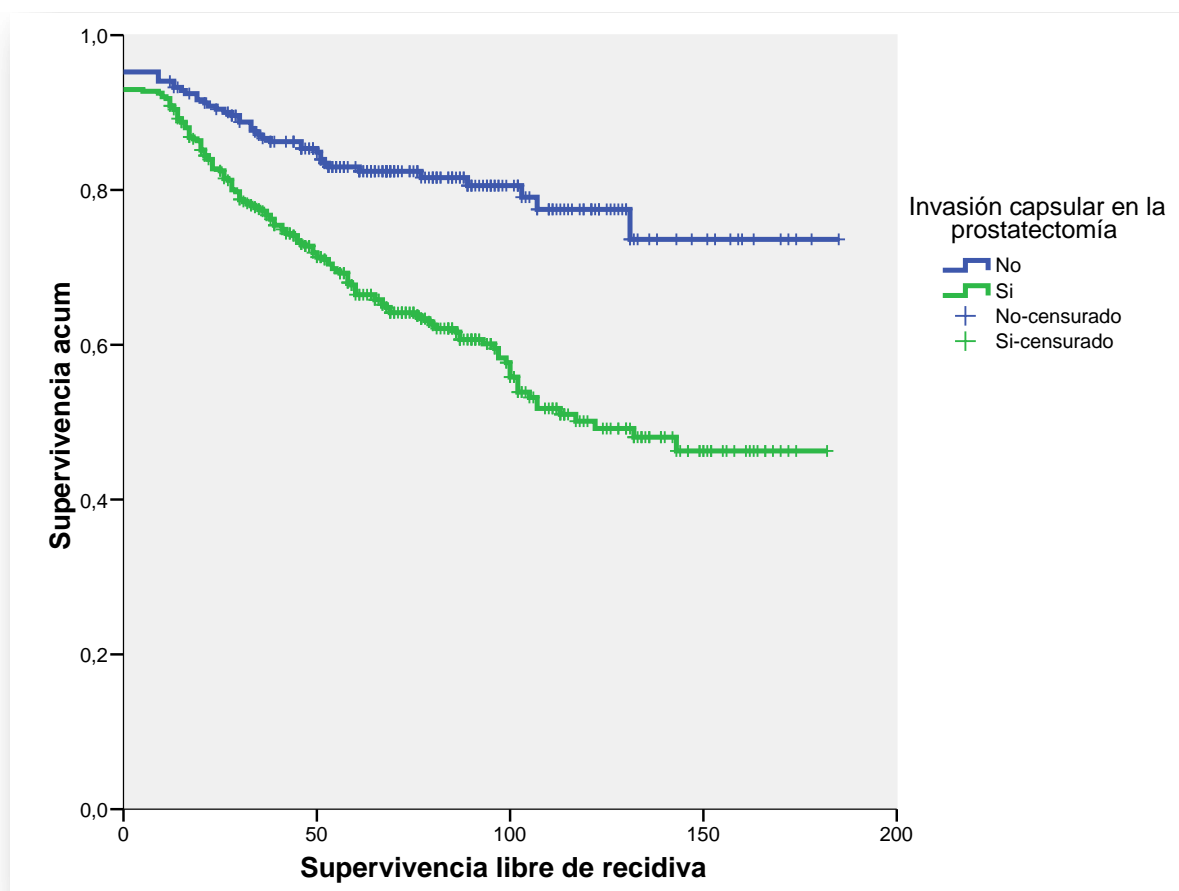


Figura 46. Relación entre la invasión capsular y la supervivencia libre de recidiva bioquímica

### 5.11.3 RELACION ENTRE EL ESTADIO PATOLOGICO Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA

La supervivencia libre de recidiva está directamente relacionada con el estadio patológico ( $p < 0,001$ ) como se observa en las siguientes tablas y el siguiente gráfico.

Supervivencia libre de Recidiva Bioquímica			
Estadio patológico:	5 años	10 años	p
pT2ab	80,1%	68,1%	
pT2c	80,5%	69,6%	< 0,001

pT3a	58,3%	35,3%
pT3b	36,5%	20,4%

Tabla 37. Relación entre el estadio patológico y la recidiva bioquímica

Estimación de la Media y la Mediana del Tiempo de Supervivencia		
Estadio patológico	Media (IC95%)	Mediana (IC95%)
pT2ab	131,7(120,1-143,5)	----
pT2c	138,3(130,8-145,8)	----
pT3a	84,4(70,9-97,9)	86(58-114)
pT3b	61,0(44,1-77,9)	30(14,9-45,1)

Tabla 38. Relación entre el estadio patológico y la media y mediana estimadas de supervivencia

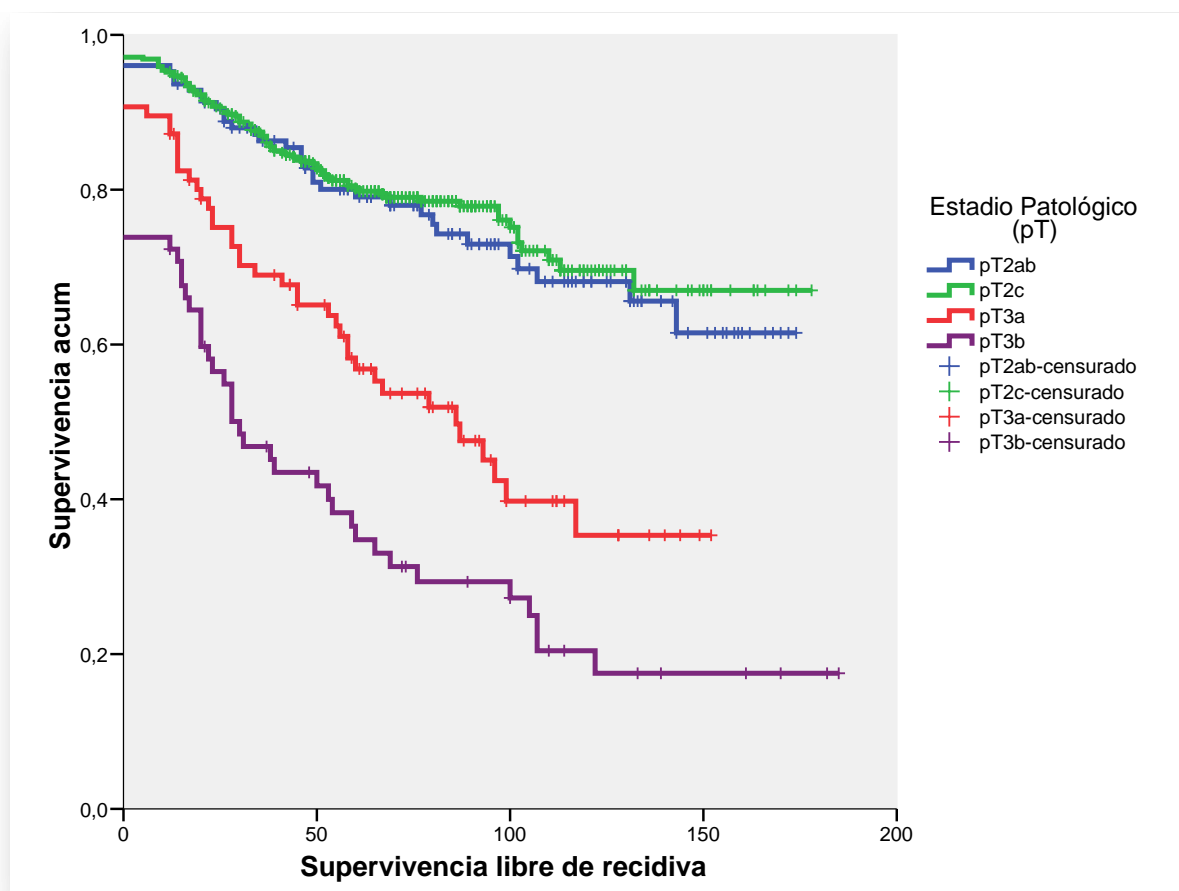


Figura 47. Relación entre el estadio patológico y la supervivencia libre de recidiva bioquímica

No se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia libre de recidiva bioquímica entre los pacientes con un estadio pT2a-b y los pacientes con un estadio pT2c ( $p=0,64$ ).

#### 5.11.4 RELACION ENTRE EL ESTADO DEL MARGEN QUIRURGICO DE RESECCION Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA

La supervivencia libre de recidiva está directamente relacionada con el estado de los márgenes quirúrgicos de resección ( $p<0,001$ ) como se observa en las siguientes tablas y el siguiente gráfico.

Supervivencia libre de Recidiva Bioquímica			
Margen quirúrgico:	5 años	10 años	p
Negativo	82,1%	69,1%	
Positivo	53%	35,5%	< 0,001

Tabla 39. Relación entre el margen quirúrgico y la supervivencia libre de recidiva bioquímica

Estimación de la Media y la Mediana del Tiempo de Supervivencia		
Margen quirúrgico:	Media (IC95%)	Mediana (IC95%)
Negativo	143,9(137,2-150,7)	----
Positivo	81,8(71,3-92,3)	67(46,9-87,1)

Tabla 40. Relación entre el margen quirúrgico y la media y mediana estimadas de supervivencia

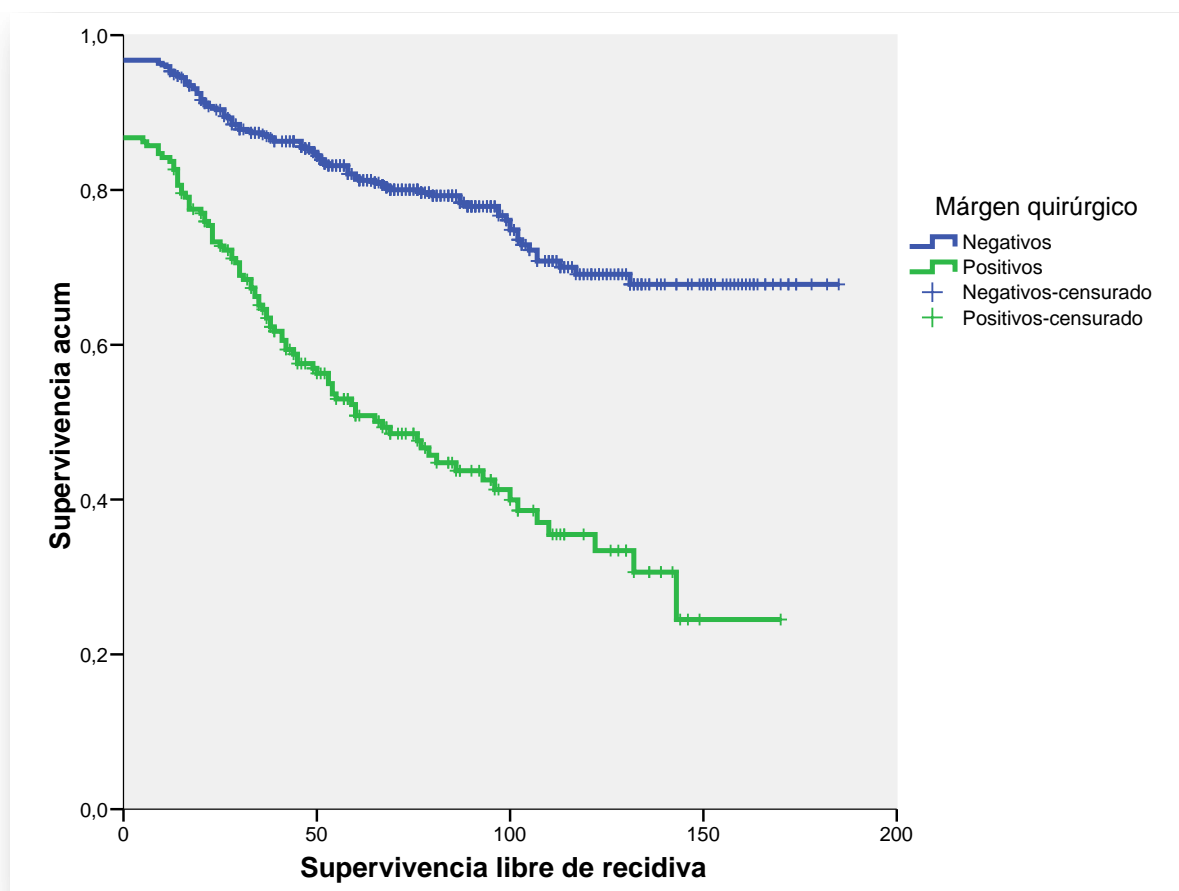


Figura 48. Relación entre la supervivencia libre de recidiva bioquímica y el margen quirúrgico.

#### 5.11.5 RELACION ENTRE LA INVASION PERINEURAL Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA

La supervivencia libre de recidiva está directamente relacionada con la invasión perineural ( $p < 0,001$ ) como se observa en las siguientes tablas y el siguiente gráfico.

Supervivencia libre de Recidiva Bioquímica			
Invasión perineural:	5 años	10 años	p
Negativo	80,7%	79,3%	
Positivo	68,1%	50%	< 0,001

Tabla 41. Relación entre la invasión perineural y la supervivencia libre de recidiva bioquímica

Estimación de la Media y la Mediana del Tiempo de Supervivencia		
Invasión perineural:	Media (IC95%)	Mediana (IC95%)
<b>Negativo</b>	142,3(132,6-151-9)	----
<b>Positivo</b>	115,7(107,5-123,9)	122

Tabla 42. Relacion entre la invasion perineural y la media y mediana estimadas de supervivencia

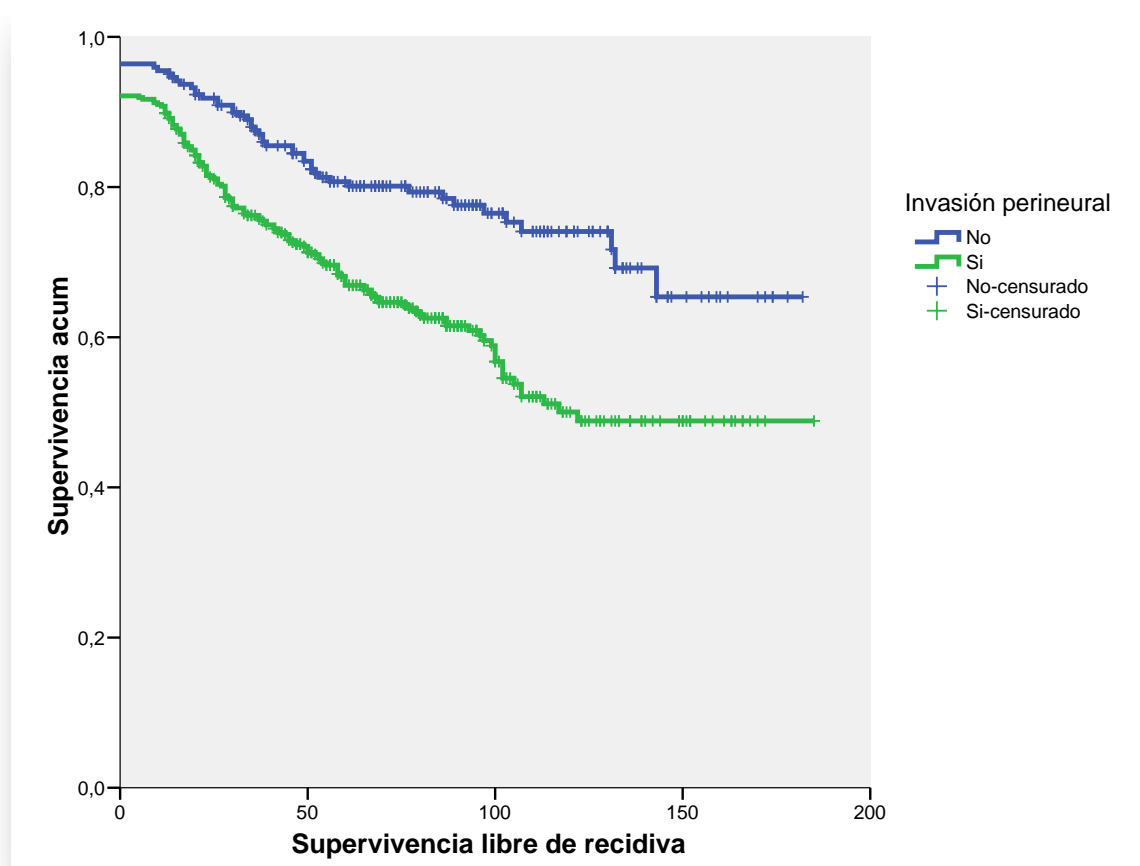


Figura 48. Relación entre la invasión perineural y la supervivencia libre de recidiva bioquímica.

### 5.11.6 RELACION ENTRE LA AFECTACION GANGLIONAR LINFATICA (pN) Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUIMICA.

La supervivencia libre de recidiva está directamente relacionada con la realización o no de linfadenectomía ( $p=0,01$ ) como se observa en las siguientes tablas y el siguiente gráfico.

Supervivencia libre de Recidiva Bioquímica			
Ganglios linfáticos:	5 años	10 años	p
pN0	68,4%	54,6%	
pNx	77,6%	65%	< 0,01

Tabla 43. Relación entre el estado ganglionar y la supervivencia libre de recidiva

Estimación de la Media y la Mediana del Tiempo de Supervivencia		
Ganglios linfáticos:	Media (IC95%)	Mediana (IC95%)
pN0	119,7(110,8-128,5)	----
pNx	129,5(121,3-137,7)	----

Tabla 44. Relación entre el estado de los ganglios linfáticos y la media y mediana estimadas de supervivencia

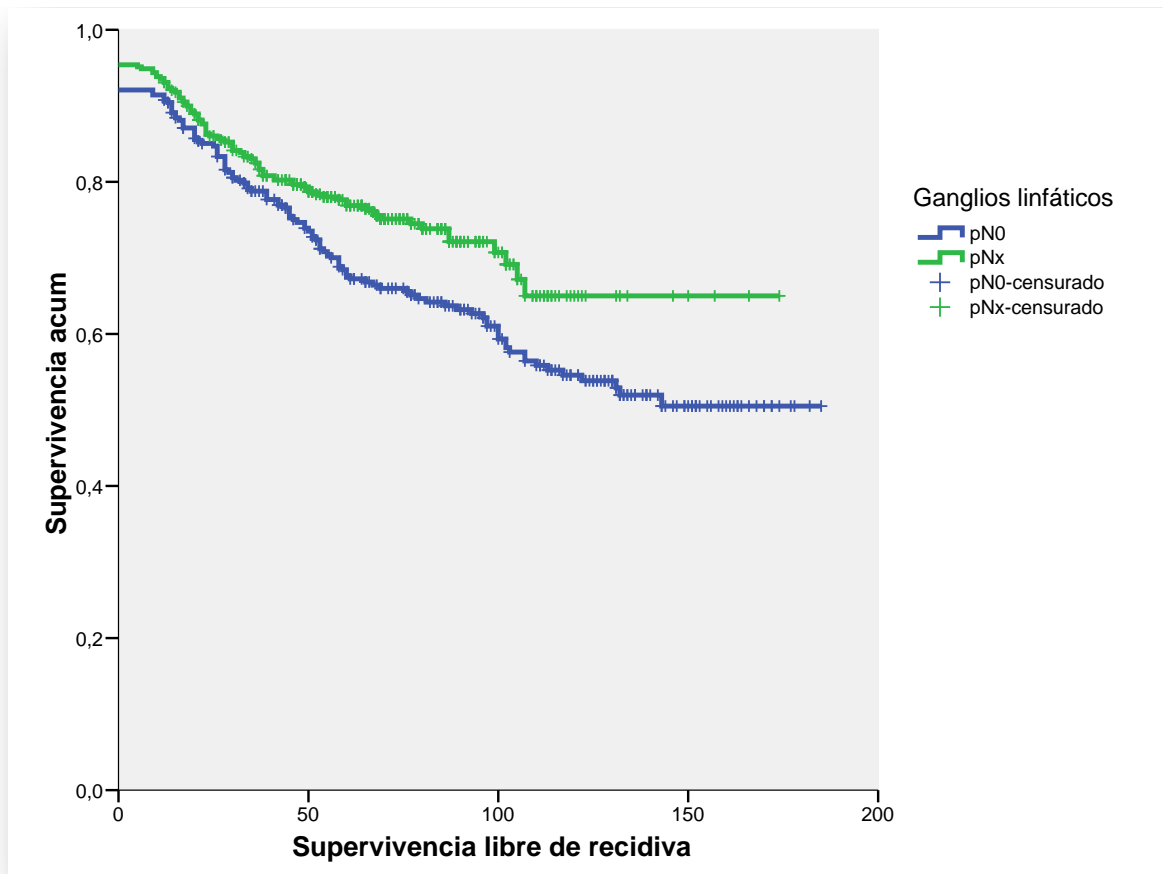


Figura 49. Relación entre el estado ganglionar linfático y la supervivencia libre de recidiva bioquímica

## **5.12 ANALISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES PATOLÓGICAS EN RELACION CON LA RECIDIVA BIOQUÍMICA**

Los valores de referencia para calcular el riesgo relativo (HR) de cada categoría dentro de cada variable categórica se establecieron de la siguiente forma:

- Score de Gleason de la prostatectomía =  $\leq 6$ .
- Invasión capsular = No.
- Estadío Patológico = pT2a-b.
- Estado del margen quirúrgico de resección = Negativo.



- Invasión perineural = negativo.
- Realización de linfadenectomía = No (pNx).

En el análisis univariante existió una relación estadísticamente significativa entre la recidiva bioquímica y las siguientes variables: score de Gleason ( $p<0,001$ ), invasión de la cápsula prostática ( $p<0,001$ ), estadio patológico ( $p<0,001$ ), estado del margen quirúrgico de resección ( $p<0,001$ ), existencia de invasión perineural ( $p<0,001$ ) y realización de linfadenectomía ( $p<0,001$ ) como se observa en la tabla siguiente.

Variables	Riesgo Relativo (HR)	IC95%	p
<b>Gleason pieza:</b>			< 0,001
• ≤ 6	1,00	Referencia	
• 7 (3+4)	1,39	0,79-2,42	0,24
• 7 (4+3)	2,74	1,53-4,90	0,001
• ≥ 8	9,08	5,39-15,27	< 0,001
<b>Invasión Capsular:</b>			< 0,001
• No	1,00	Referencia	
• Si	2,80	1,93-4,06	
<b>Estadio Patológico:</b>			<0,001
• pT2a-b	1,00	Referencia	
• pT2c	0,72	0,45-1,13	0,15
• pT3a	2,72	1,53-4,84	0,001
• pT3b	7,96	4,01-15,81	<0,001
<b>Margen Quirúrgico:</b>			<0,001
• Negativo	1,00	Referencia	
• Positivo	4,23	2,97-6,02	
<b>Invasión Perineural:</b>			<0,001
• Negativo	1,00	Referencia	
• Positivo	2,11	1,46-3,06	

<b>Linfadenectomía:</b>		<0,001	
• No (pNx)	1,00	Referencia	
• Si (pN0)	2,00	1,45-2,77	

Tabla 45. Análisis univariante de las variables patológicas con la recidiva bioquímica

En el análisis multivariante se han incluido todas las variables anteriores ya que resultaron significativas y el PSA.

Variables	B	Riesgo Relativo (HR)	IC95%	p
<b>PSA:</b>				0,001
• ≤ 10		1,00	Referencia	
• 10,1-20	0,653	1,92	1,21-3,04	0,005
• > 20	0,575	4,99	1,62-15,42	0,005
<b>Gleason pieza:</b>				< 0,001
• ≤ 6		1,00	Referencia	
• 7 (3+4)	-0,331	1,21	0,65-2,25	0,54
• 7 (4+3)	0,164	2,18	1,13-4,19	0,02
• ≥ 8	1,031	4,20	2,25-7,84	< 0,001
<b>Invasión Capsular:</b>				0,26
• No		1,00	Referencia	
• Si	0,275	1,31	0,81-2,12	
<b>Estadio Patológico:</b>				0,003
• pT2a-b		1,00	Referencia	
• pT2c	-0,331	0,72	0,42-1,23	0,26
• pT3a	0,164	1,18	0,58-2,38	0,65
• pT3b	1,031	2,80	1,22-6,43	0,01
<b>Margen Quirúrgico:</b>				<0,001
• Negativo		1,00	Referencia	
• Positivo	1,007	2,73	1,79-4,19	

<b>Invasión Perineural:</b>				0,50
• <b>Negativo</b>		1,00	Referencia	
• <b>Positivo</b>	0,169	1,18	0,72-1,93	
<b>Linfadenectomía:</b>				0,54
• <b>No (pNx)</b>		1,00	Referencia	
• <b>Si (pN0)</b>	- 0,135	0,87	0,57-1,34	
<b>Constante</b>	-2,157			

Tabla 46. Análisis multivariante entre las variables patológicas y la recidiva bioquímica B – parámetro estimado

El PSA, el score de Gleason  $\geq 7(4+3)$ , el estadio patológico pT3b y la existencia de un margen de resección afectado se comportaron como factores predictores independientes de recidiva bioquímica.

### **5.13 DESARROLLO DEL MODELO PREDICTIVO PARA EL CALCULO DE LA PROBABILIDAD DE RECIDIVA BIOQUIMICA CON LAS VARIABLES PATOLOGICAS**

Después del análisis de regresión logística múltiple e identificadas las variables asociadas de forma independiente a la recidiva bioquímica se construyó el modelo predictivo.

El modelo de regresión logística permite tener en cuenta el efecto de varias variables en la probabilidad de recidiva bioquímica. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante la siguiente fórmula de predicción:

$$\begin{aligned} \exp &= -2,157 + 0,653(\text{PSA}=10,1-20) + 1,609(\text{PSA}>20) + \\ &0,192(\text{Gleason}=7(3+4)) + 0,782(\text{Gleason}=7(4+3)) + 1,436(\text{Gleason}\geq 8) + - \\ &0,331(\text{estadio patológico}=pT2c) + 0,164(\text{estadio patológico}=pT3a) + \\ &1,031(\text{estadio patológico}=pT3b) + 1,007(\text{margen quirúrgico}=positivo) \end{aligned}$$

La probabilidad de que un paciente tenga una recidiva bioquímica durante el seguimiento se calculará con la siguiente fórmula:

$$P(RB = Si) = \frac{1}{1 + e^{-(\text{exp})}}$$

#### **5.14 VALIDACION DEL MODELO PREDICTIVO SOBRE VARIABLES PATOLOGICAS**

En los modelos predictivos la validación se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*.

##### **5.14.1 CALIBRACION**

La calibración es el grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada. Para ello hemos utilizado la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. El test de la Chi cuadrado fue de 7,371 ( $p=0,497$ ), por lo tanto al no existir significación estadística nos indica que existe una elevada coincidencia entre los resultados observados y los esperados y, por lo tanto, “*un buen ajuste*” del modelo.

Prueba Hosmer-Lemeshow			
Paso	Chi-cuadrado	Gl	p
1	9,296	8	0,318

Tabla 47 Calibración del modelo según la prueba Hosmer-Lemeshow

##### **5.14.2 DISCRIMINACION**

La discriminación es el grado en el que el modelo distingue entre los individuos en los que ocurre el evento y en los que no. La capacidad de

discriminación de un modelo predictivo se realiza calculando la sensibilidad, especificidad y la exactitud global. Construyendo una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modelo y calculando el área bajo la curva.

Observado	Pronosticado		
	Recidiva Si	Recidiva No	% Correcto
<b>Si</b>	376	39	90,6%
<b>No</b>	101	102	50,2%
<b>Porcentaje Global</b>			77,3%

Tabla 48. Correlación entre los eventos observados en la serie y los pronosticados por el modelo

Por lo tanto, la sensibilidad es del 90,6% con una especificidad del 50,2% y una exactitud global para el modelo construido del 77,3%.

En el gráfico siguiente se observa la curva ROC correspondiente al modelo predictivo.

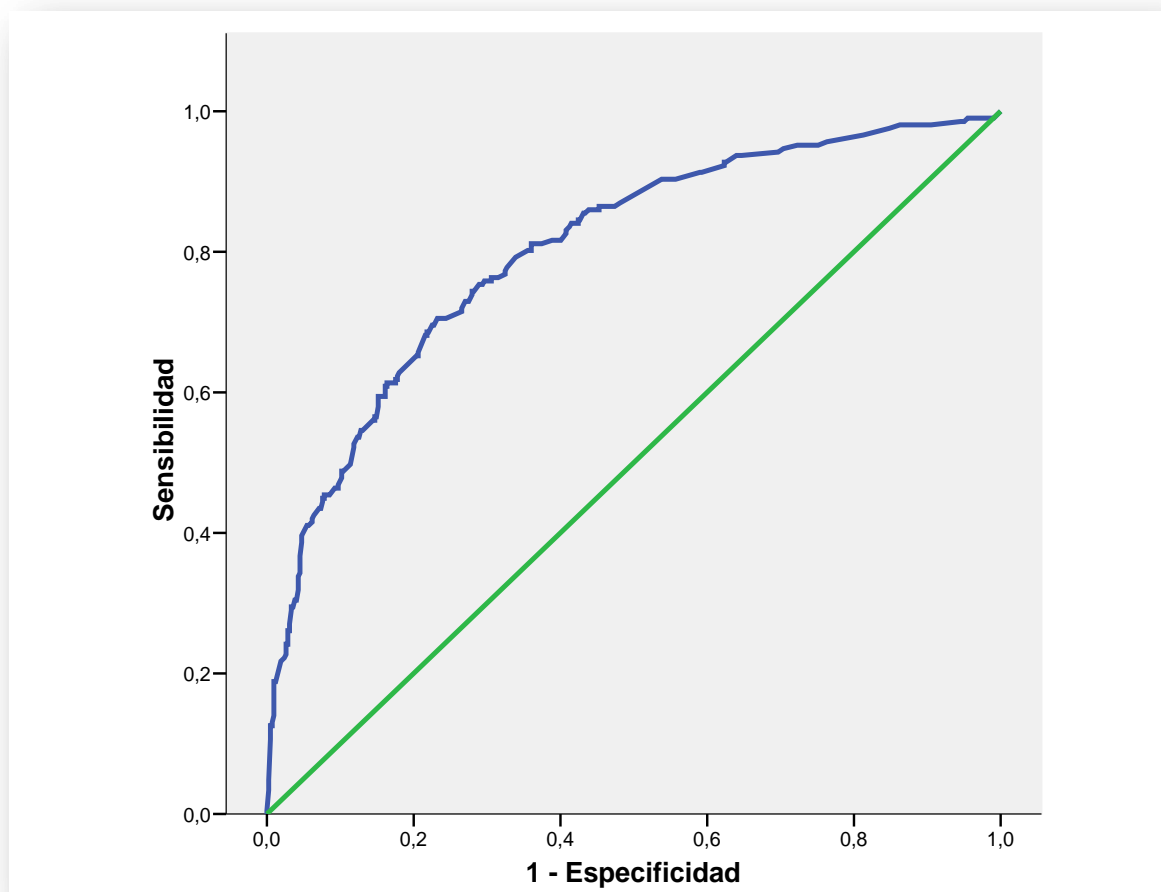


Figura 50. Curva ROC sobre la capacidad de discriminación del modelo predictivo

El modelo presenta una capacidad predictiva del 80,5% (área bajo la curva) con un IC95% del 76,80 – 84,3 y una significación estadística ( $p$ ) < 0,001.

### **5.15 UTILIDAD Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS**

Se ha diseñado una hoja de cálculo en Excel para facilitar el cálculo de la estimación de la recidiva bioquímica en la práctica clínica diaria, tanto con los datos clínicos como con los patológicos.

Para demostrar la facilidad en estimar la probabilidad de recidiva bioquímica pre y post-prostatectomía con la hoja de Excel elaborada, realizaremos el cálculo en varios pacientes ejemplos.

#### 5.15.1 ESTIMACION PRE PROSTATECTOMIA

**Paciente nº 1** – PSA preoperatorio de 7 ng/ml, un estadio local al tacto rectal cT1c y una biopsia con un score de Gleason de 6. La probabilidad de recidiva bioquímica estimada sería del 14,7% (0,147).

**Paciente nº 2** – PSA preoperatorio de 8 ng/ml, un estadio local al tacto rectal cT2a y una biopsia con un score de Gleason de 7. La probabilidad de recidiva bioquímica estimada sería del 30% (0,30).

**Paciente nº 3** - PSA preoperatorio de 9 ng/ml, un estadio local al tacto rectal cT2a y una biopsia con un score de Gleason de 8. La probabilidad de recidiva bioquímica estimada sería del 49,6% (0,496).

Los resultados anteriores se pueden observar en el cuadro siguiente extraído de la hoja de Excel (Figura 51).

H3		=1/(1+EXP(-1*(-1,758+0,927*B3+2,097*C3+0,795*D3+1,616*E3+0,127*F3+0,776*G3)))						
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	<b>PROBABILIDAD DE RECIDIVA BIOQUIMICA PRE-CIRUGIA</b>							
2	CASO	PSA=10,1-20	PSA>20	Gleasons≤7	Gleason≥8	cT2a-b	cT2c	PROBABILIDAD DE RECIDIVA
3	1	0	0	0	0	0	0	0,147041003
4	2	0	0	1	0	1	0	0,302377898
5	3	0	0	0	1	1	0	0,49625007

Figura 51. Probabilidad de recidiva pre cirugía en los ejemplos anteriores según nuestro modelo.

### 5.15.2 ESTIMACION POST PROSTATECTOMIA

**Paciente nº 1** – PSA de 7 ng/ml, score de Gleason 7(3+4), con un estadio pT2c y un margen quirúrgico (MQ) negativo. La probabilidad de recidiva bioquímica estimada sería del 9% (0,09).

**Paciente nº 2** – PSA de 8 ng/ml, con un score de Gleason 7(3+4), un estadio pT3a y un margen quirúrgico (MQ) positivo. La probabilidad de recidiva bioquímica estimada sería del 14,1%% (0,14).

**Paciente nº 3** – PSA de 9 ng/ml, score de Gleason de 8, un estadio pT2a y un margen quirúrgico (MQ) negativo. La probabilidad de recidiva bioquímica estimada sería del 32,7%% (0,327).

Los resultados anteriores se pueden observar en el cuadro siguiente extraído de la hoja de Excel (Figura 52).

K5 $f_k = 1/(1 + \text{EXP}(-1*(-2,157 + 0,635*B5 + 1,609*C5 + 0,193*D5 + 0,782*E5 + 1,436*F5 + (-0,331)*G5 + 0,164*H5 + 1,031*I5 + 1,007*J3)))$											
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	PROBABILIDAD DE RECIDIVA BIOQUIMICA POST-CIRUGIA										
2	CASO	PSA=10,1-20	PSA>20	Gleason=7(3+4)	Gleason=7(4+3)	Gleason≥8	pT2c	p3a	pT3b	MQ(+)	PROBABILIDAD DE RECIDIVA
3	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0,091537906
4	2	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0,141851065
5	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0,327172814

Figura 52. Probabilidad de recidiva post cirugía en los ejemplos anteriores según nuestro modelo

## 5.16 COMPARACION DE LOS RESULTADOS DE NUESTRO MODELO CON LOS GRUPOS DE RIESGO DE D'AMICO Y EL NOMOGRAMA DEL MSKCC

### 5.16.1 COMPARACION DE LA ESTIMACION PRE PROSTATECTOMIA

La estimación de la probabilidad pre-operatoria de recidiva bioquímica la comparamos con la obtenida según los grupos de riesgo de D'Amico y con el nomograma informatizado del MSKCC.



En nuestro **primer caso** (bajo riesgo de D'Ámico) con nuestro modelo predictivo obtuvimos una probabilidad de recidiva bioquímica del 14,7%, mientras que según los grupos de riesgo de D'Ámico se estima inferior al 25%. Al introducir los datos en el calculador del MSKCC como se puede observar en la imagen siguiente (Figura 53) la probabilidad de recidiva bioquímica es del 4% a los 5 años y del 6% a los 10 años.

Primary Treatment Outcome		
<a href="#">Progression Free Probability after Radical Prostatectomy</a>	5 Year	96%
	10 Year	94%
<a href="#">Probability of Cancer-Specific Survival</a>	10 Year	99%
	15 Year	99%

Figura 53. Predicción de la probabilidad de recidiva bioquímica y supervivencia cáncer específica según el nomograma del MSKCC para el caso numero 1

En el **segundo caso** (riesgo intermedio de D'Ámico) obtuvimos una probabilidad de recidiva bioquímica del 30%, mientras que según los grupos de riesgo de D'Ámico se estima entre el 25% y el 50%. Al introducir los datos en el calculador del MSKCC como se puede observar en la imagen siguiente (Figura 54) la probabilidad de recidiva bioquímica es del 11% a los 5 años y del 16% a los 10 años.

Primary Treatment Outcome		
<a href="#">Progression Free Probability after Radical Prostatectomy</a>	5 Year	89%
	10 Year	84%
<a href="#">Probability of Cancer-Specific Survival</a>	10 Year	99%
	15 Year	99%

Figura 54. Predicción de la probabilidad de recidiva bioquímica y supervivencia cáncer específica según el nomograma del MSKCC para el caso numero 2

En el **tercer caso** (alto riesgo de D'Amico) obtuvimos una probabilidad de recidiva bioquímica del 49%, mientras que según los grupos de riesgo de D'Amico se estima en más del 50%. Al introducir los datos en el calculador del MSKCC como se puede observar en la imagen siguiente (Figura 55) la probabilidad de recidiva bioquímica es del 22% a los 5 años y del 31% a los 10 años.

Primary Treatment Outcome		
<a href="#">Progression Free Probability after Radical Prostatectomy</a>	5 Year	78%
	10 Year	69%
<a href="#">Probability of Cancer-Specific Survival</a>	10 Year	99%
	15 Year	99%

Figura 55. Predicción de la probabilidad de recidiva bioquímica y supervivencia cáncer específica según el nomograma del MSKCC para el caso numero 3

### 5.15.2 COMPARACION DE LA ESTIMACION POST PROSTATECTOMIA

La estimación de la probabilidad post-operatoria de recidiva bioquímica la comparamos con la obtenida con el nomograma informatizado del MSKCC.

En nuestro **primer caso** con nuestro modelo predictivo obtuvimos una probabilidad de recidiva bioquímica del 9%. Al introducir los datos en el calculador del MSKCC como se puede observar en la imagen siguiente (Figura 56) la probabilidad de recidiva bioquímica es del 1% a los 5 años y del 2% a los 10 años.

CURRENT MODEL	HISTORICAL MODEL	
<u>Progression-Free Probability After Surgery</u>	2 Year	99%
	5 Year	99%
	7 Year	99%
	10 Year	98%

Figura 56. Probabilidad de supervivencia libre de recidiva tras prostatectomía según el nomograma del MSKCC para el caso numero 1.

En el **segundo caso** obtuvimos una probabilidad de recidiva bioquímica del 14,1%. Al introducir los datos en el calculador del MSKCC como se puede observar en la imagen siguiente (Figura 57) la probabilidad de recidiva bioquímica es del 1% a los 5 años y del 9% a los 10 años.

CURRENT MODEL	HISTORICAL MODEL	
<u>Progression-Free Probability After Surgery</u>	2 Year	99%
	5 Year	99%
	7 Year	97%
	10 Year	91%

Figura 57. Probabilidad de supervivencia libre de recidiva tras prostatectomía según el nomograma del MSKCC para el caso numero 2.

En el **tercer caso** obtuvimos una probabilidad de recidiva bioquímica del 32,7%. Al introducir los datos en el calculador del MSKCC como se puede observar en la imagen siguiente (Figura 58) la probabilidad de recidiva bioquímica es del 1% a los 5 años y del 10% a los 10 años.

CURRENT MODEL	HISTORICAL MODEL	
<u>Progression-Free Probability After Surgery</u>	2 Year	99%
	5 Year	99%
	7 Year	96%
	10 Year	90%

Figura 58. Probabilidad de supervivencia libre de recidiva tras prostatectomía según el nomograma del MSKCC para el caso numero 3.



## **6 – DISCUSIÓN.**



Un nomograma es una “representación grafica que permite realizar con rapidez cálculos numéricos aproximados”. Un modelo optimizado que utiliza una fórmula o algoritmo para predecir la probabilidad de un resultado. Actualmente los nomogramas constituyen una herramienta útil para estimar el riesgo de recurrencia y mortalidad cáncer específica.

Para la predicción de recidiva bioquímica después de prostatectomía radical existen múltiples nomogramas que utilizan variables pre quirúrgicas o post quirúrgicas (Tabla 49).

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Variables utilizadas</b>	<b>N</b>
Kattan y cols. <sup>261</sup>	1998	Preoperatorias	983
Cooperberg y cols. <sup>157</sup>	2005	Preoperatorias	1439
Stephenson y cols. <sup>262</sup>	2006	Preoperatorias	1978
Kattan y cols. <sup>263</sup>	1999	Postoperatorias	996
Stephenson y cols. <sup>243</sup>	2005	Postoperatorias	1881
Suardi y cols. <sup>245</sup>	2008	Postoperatorias	601
Walz y cols. <sup>244</sup>	2009	Postoperatorias	2911

Tabla 49. Distintos nomogramas predictores de recidiva bioquímica

En esta tesis se ha construido un modelo para la predicción de la recidiva bioquímica con factores pre quirúrgicos y otro con factores post quirúrgicos.

## **6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

La edad media de los pacientes de nuestra serie fue de  $63,5 \pm 5,9$  (43-78) años, con una mediana de 64 años, datos muy similares a los de los tres nomogramas preoperatorios más importantes<sup>261,262,157</sup> con medias de edad de



63,62,y 64 años respectivamente. La media de PSA fue de  $9,2 \pm 6,4$  (0,8-69) ng/ml, con una mediana de 8 ng/ml. Este dato solo se encuentra recogido en el nomograma de Kattan<sup>261</sup> siendo muy similar al nuestro con un PSA medio de 9.9 ng/ml.

Al igual que en nuestra serie, los nomogramas preoperatorios presentan un predominio de pacientes con PSA  $\leq 10$  ng/ml y Gleason en la biopsia  $\leq 6$ .

En la variable clinica que mas diferencias encontramos con nuestro trabajo es en el estadio clinico, siendo el mas frecuente en nuestra serie el cT1 (65% de los casos), mientras que en los nomogramas de Kattan<sup>261</sup> y Stephenson<sup>263</sup> existe un predominio por el estadio T2. Este dato no es comparable con el nomograma de Cooperberg<sup>157</sup> puesto que los estadios T1 y T2 se analizan de forma conjunta y constituyen el 98% de los casos. Una posible explicacion para esta diferencia es que en estos dos trabajos parte de las prostatectomias radicales se realizaron en una epoca en la que el uso del PSA no era generalizado, lo que puede traducirse en diagnosticos del tumor solamente cuando este se hace palpable.

El resto de las características clinicas de los diferentes nomogramas preoperatorios se detallan en la tabla siguiente (Tabla 50)

Características Clínicas	Kattan	Cooperberg	Stephenson
<b>PSA:</b>			
• $\leq 10$	689 (70,1%)	1174 (81%)	No disponible
• 10,01 – 20	187 (19,0%)	209 (15%)	
• $\geq 20$	107 (10,9%)	56 (4%)	
<b>Gleason de la biopsia:</b>			
• $\leq 6$	671 (68,3%)	1068 (74%)	378 (54,4%)
• 7	213 (21,7%)	239 (17%)	206 (29,7%)

• $\geq 8$	99 (10,1%)	132 (9%)	109 (15,7%)
<b>Estadio Clínico:</b>			
• T1	231 (21,5%)	1410 (98%)	803 (41%)
• T2	694 (70,6%)	Suma T1-T2	1088(55%)
• T3	58 (5,9%)	29 (2%)	88 (4%)

Tabla 50. Variables clínicas de los principales modelos preoperatorios de recidiva bioquímica<sup>157,261,262</sup>

## 6.2 VARIABLES PATOLÓGICAS

En nuestra serie el score de Gleason más frecuente en la pieza de la prostatectomía fue el 7 (47,1%), seguido del score 8 o mayor (27,8%) siendo el score 6 o menor el menos frecuente (24,2%). En los nomogramas que utilizan variables postoperatorias<sup>243,244,245,263</sup> el score más frecuente es el 7 solo en el de Walz y cols<sup>244</sup>, siendo en el Suardi y cols<sup>245</sup> el score Gleason 6, y encontrando aproximadamente el mismo número de casos de Gleason 6 y 7 en los otros dos modelos<sup>243,263</sup>. La diferencia más importante respecto a nuestra serie es el predominio de Gleason 8 en nuestros pacientes frente al Gleason 6, mientras que en el resto de nomogramas el Gleason 8 o superior es el menos frecuente de los encontrados en la pieza de prostatectomía. Estas diferencias pueden ser debidas a que en estos trabajos la pieza quirúrgica es analizada por un único patólogo especializado, situación que no se da en nuestra serie. En ninguno de estos modelos se diferencia el Gleason 7 según sea 3+4 o 4+3, hecho que si es recogido en nuestra serie.

En los cuatro nomogramas, el factor más relevante en relación al estadio patológico es la infiltración de la vesícula seminal (pT3b), siendo muy similar al resultado encontrado en nuestra serie (9,5%).

La invasión de la capsula prostática es analizada en los cuatro modelos predictivos obteniendo resultados muy dispares entre los diferentes trabajos, probablemente motivados por la dificultad para realizar una correcta interpretación desde el punto de vista anatomopatológico de este hallazgo. En el nomograma de Kattan, la infiltración de la capsula prostática supera el 80% de los casos mientras que en nuestra serie es del 61%. En este trabajo se analiza en profundidad la definición de la infiltración capsular y los diferentes tipos (figura 59), implicando este hecho un análisis anatomopatológico más exhaustivo y especializado.

Level	Designation*	Definition
L0	None	Tumor confined to prostatic stroma within the boundary of normal prostatic acini.
L1	None	Tumor confined to prostatic stroma, but outside the boundary of normal prostatic acini.
L2	Capsular invasion	Tumor invading into but not completely through the prostatic capsule. Anteriorly and at the apex where the "capsule" does not exist, the distinction between L1 and L2 is somewhat arbitrary.
L3F	Focal	Tumor outside the prostate to a depth of less than one high-power field on no more than two separate sections.
L3E	Established	Any amount of extraprostatic tumor more than L3F.

Figura 59. Clasificación de la invasión capsular prostática desde el punto de vista anatomopatológico<sup>263</sup>

La afectación del margen quirúrgico de resección en la pieza de prostatectomía de nuestra serie es del 28% incluyendo la afectación tanto focal

como difusa del mismo. En los nomogramas analizados el porcentaje es ligeramente inferior (13-21%), este hecho puede ser atribuible a que en estos trabajos la cirugía fue realizada por uno o dos cirujanos, con excepción del grupo de Suardi y cols<sup>245</sup> donde la cirugía fue realizada por un total de 13 cirujanos diferentes, siendo el grupo que presenta un número de márgenes positivos próximo al nuestro (21%), donde la cirugía fue realizada por varios cirujanos incluyendo médicos adjuntos y residentes.

En ninguno de los modelos analizados se analiza la invasión perineural, en nuestra serie este dato si fue recogido, siendo del 61,5%

El resto de datos sobre las variables patológicas analizadas en los cuatro nomogramas se encuentran detallados en la tabla siguiente (tabla 51).

<b>Características Patológicas</b>	<b>Kattan</b>	<b>Stephenson</b>	<b>Walz</b>	<b>Suardi</b>
<b>Score de Gleason:</b>				
• $\leq 6$	46%	48%	44,2%	65%
• 7	45,6%	46%	53,6%	26,8%
• $\geq 8$	8%	6%	2,2%	8,1%
<b>Invasión de la vesícula seminal:</b>	13,5%	9%	12,6%	-----
<b>Invasión de la cápsula prostática:</b>	81,5%	31%	21,5%	47,3%
<b>Afectación del margen quirúrgico:</b>	14,4%	13%	21,4%	21%

Tabla 51. Variables patológicas de los principales modelos postoperatorios de recidiva bioquímica<sup>243,244,245,263</sup>

### **6.3 RELACION ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS**

#### **6.3.1 CORRELACION ENTRE EL SCORE DE GLEASON DE LA BIOPSIA Y EL SCORE DE GLEASON DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMIA**

Se han realizado hasta la fecha numerosos estudios que analizan el grado de correlación entre el SG de la biopsia y el de la prostatectomía radical. Kvale y cols en un estudio poblacional con 1116 pacientes obtenidos del registro de cáncer de Noruega presentan una correlación del 53% de los casos entre ambos SG, siendo el 38 % de los casos infraestadiados y el 9 % supraestadiados tras biopsia<sup>264</sup>. Noguchi y cols presentan un porcentaje de concordancia inferior, del 36% tras revisar a 222 hombres, siendo la infraestadificación del 46% y la supraestadificación del 18%<sup>265</sup>. Rajinikanth y cols en una revisión extensa de 1363 pacientes, refieren un grado de concordancia del 69%, siendo la infraestadificación en torno al 26% y la supraestadificación del 5% destacando que el mayor porcentaje de concordancia se aprecia en los pacientes con SG 7 (78%), el mayor porcentaje de infraestadificación en los pacientes con SG 6 o menos (35%) y el mayor porcentaje de supraestadificación en los casos de SG 8 a 10 (35%)<sup>266</sup>. Köksal y cols presentan un grupo de 134 pacientes en los que el grado de correlación entre SG biopsico y tras prostatectomía radical aumenta cuando aumenta el Gleason, siendo del 15% en SG 2 - 4, del 97% SG 5 - 7 y del 100% SG 8 - 10 concluyendo que el potencial error de correlación es mayor para SG < 7 o bien diferenciados<sup>267</sup>.

Los resultados publicados en literatura española no difieren demasiado con los referidos anteriormente, así Montesino Semper y cols presentan una serie de 173 pacientes en donde el grado de concordancia es del 52,6%, de infraestadificación del 32,4% y de supraestadificación del 15%<sup>268</sup>. Rodríguez Faba y cols en 129 pacientes presentan una correlación exacta biopsia-prostatectomía radical del 55,8%, una infraestadificación del 37,2% y una supraestadificación del 7%, siendo igualmente el grado de discordancia mayor cuanto mejor diferenciado es el cáncer<sup>269</sup>. Algaba Arrea y cols en 215 pacientes presentan una correlación exacta del SG biopsico-prostatectomía radical del 49,7%, una infravaloración en el 38,6% y una supervaloración del 11,6%, siendo la mayor similitud para el SG 7 (72,7%) y la menor para el SG 5 (25%) hecho que se corrobora en los estudios anteriormente referenciados<sup>270</sup>.

En nuestro estudio el grado de concordancia fue del 50,8% y el de discordancia del 49,2%, siendo la infraestadificación del 42,4% y la supraestadificación del 6,8%, resultados similares a los estudios encontrados en la literatura.

Si analizamos esta diferencia según el grado Gleason la concordancia es del 38,2% en pacientes con SG 6, del 60,5% en pacientes con SG 7, y del 75,9% en pacientes con SG 8 confirmando la afirmación previa en la que el grado de concordancia es mayor al incrementar el grado de Gleason de la biopsia. La mayor infragradaación se produjo en los pacientes con Gleason 6 y la mayor supragradaación la encontramos en los pacientes con Gleason 8 corroborando los resultados encontrados previamente en la literatura.

Por otro lado si analizamos la correlación existente entre ambos SG en función del número de cilindros obtenidos en la biopsia, King y cols<sup>271</sup> refieren

que el aumento del número de cilindros en la biopsia, concretamente 10, no solo mejora la concordancia del SG respecto a la biopsia sextante sino que permite revelar la presencia con mayor exactitud de un componente celular mas indiferenciado mejorando así la indicación de tratamiento posterior con radioterapia o cirugía. San Francisco et al compara dos grupos de pacientes sometidos a prostatectomía radical, un grupo de 340 pacientes sometidos a 9 o menos cilindros en la biopsia y un grupo de 126 pacientes sometidos a 10 o más cilindros. En el grupo de 340 pacientes presenta un porcentaje de concordancia del 67% frente al 76% que obtiene en el grupo de 126 pacientes siendo las diferencias estadísticamente significativas, por lo que concluye que ampliar el número de cilindros en la biopsia define mejor el SG definitivo de la pieza de prostatectomía radical<sup>272</sup>. Por su parte Grossklaus y cols en un estudio con 135 pacientes no encuentra diferencias significativas en el SG realizando 6 o más cilindros en la biopsia prostática, ni tampoco aumenta la posibilidad de detectar tumores indolentes con un volumen menor a 0,5 ml<sup>273</sup>.

En nuestra serie los pacientes fueron sometidos a biopsia prostática sextante en las próstatas de menos de 50 cc, mientras que en los casos de próstatas de más de 50 cc el numero de cilindros se amplió a 10, permitiendo una mayor detección de cáncer en estos casos, como demostramos en el trabajo publicado por Herranz y cols<sup>274</sup>.

### 6.3.2 CORRELACION ENTRE EL ESTADIO CLINICO Y PATOLOGICO

El desarrollo y generalización del uso del PSA en el diagnóstico del cáncer de próstata ha condicionado una disminución en el diagnóstico de tumores clínicamente palpables, siendo en la actualidad la mayoría de los casos diagnosticados en estadios cT1.

La correlación entre el estadio clínico y el patológico es difícil de establecer y existen pocos trabajos publicados al respecto. Esto es debido a que el cambio de estadio T1 a T2 modifica poco el abordaje terapéutico salvo en casos concretos. Por lo tanto la correlación más importante es entre los tumores organoconfinados en el tacto rectal y en la pieza de prostatectomía.

En el trabajo de Epstein y cols<sup>275</sup> sobre factores predictores de la extensión de tumores no palpables, se analizan las causas por las que un tumor puede ser no palpable: volumen tumoral bajo (< 0,2 cc), tumores de localización anterior o central, propiedades táctiles del tumor (concentración tumoral, grado celular y displasia), volúmenes prostáticos elevados y la experiencia del examinador. En este mismo trabajo, el 50% de los tumores mayores de 0,5 cc localizados en la zona periférica de la glándula fueron clasificados como cT1c, poniendo de manifiesto la baja sensibilidad del tacto rectal en el diagnóstico del cáncer de próstata en estadios tempranos siendo la experiencia de quien hace el tacto rectal clave para el diagnóstico

En el trabajo de Partin y cols<sup>276</sup> la presencia de tumor organoconfinado en la pieza de prostatectomía radical (<T3a) disminuye al incrementar el estadio clínico, siendo del 80% para el estadio T1a, 61% para el T1c, 48% en el T2a, y del 33% para el T2b-c.



En nuestra serie la concordancia de tumor organoconfinado entre el estadio clínico y el patológico fue del 77,8%, aumentando la infraestadificación al incrementar el estadio clínico, al igual que en el trabajo de Partin y cols.

#### **6.4 CARACTERISTICAS DE LA RECIDIVA BIOQUIMICA**

Aunque las tasas de control del cáncer mediante prostatectomía radical son altas para los casos clínicamente localizados, aproximadamente entre el 20-30% de los pacientes experimentará una elevación del PSA sérico sin evidencia clínica y radiológica de afectación metastásica<sup>277</sup>. Estos datos coinciden con el porcentaje de recidiva bioquímica de nuestra serie, que es del 31,5%, correspondiendo el 19% de los casos que recidivaron a persistencia bioquímica. El 23% de los casos de recidiva bioquímica acontecen cinco años después de la cirugía y el 4% a partir de los diez años<sup>235</sup>. En nuestra serie la mayor parte de las recidivas bioquímicas sucedieron antes de los 5 primeros años (82%) y la práctica totalidad en los 8 primeros (91%), no encontrando ningún caso a partir del decimo año. La media fue de 44 meses y no encontramos diferencias en función de los grupos de riesgo de D'Amico ni en el porcentaje total ni en función del año de recidiva, posiblemente motivado por la heterogenidad de pacientes de cada uno de los grupos de riesgo, donde la presencia de un solo factor implica formar parte de uno u otro grupo aunque los otros dos sean favorables.

El curso de los pacientes con recidiva bioquímica es altamente variable. Algunos sufren rápidamente el desarrollo de metástasis, mientras que en otros pacientes no tiene impacto sobre su supervivencia global ni la mortalidad cáncer específica<sup>278</sup>.

Existen múltiples trabajos a cerca de la evolución natural de la recidiva bioquímica tras prostatectomía radical (Figura 60).

Author	Pound [5]	D'Amico [48]	Iselin [49]	Roehl [50]	Jhaveri [4]	Roberts [51]	Hull [52]	Ward [53]	Bianco [17]
No. Patients	1997	1095	1242	3478	1132	2809	1000	3903	1746
BCR definition	1× ≥0.2	2× >0.2	1× ≥0.5	2× ≥0.2	1× ≥0.2	1× ≥0.4	2× >0.4	1× ≥0.4	1× ≥0.4
Percent BCR	15 (15 yr)	33 (5 yr)	20 (8 yr)	18 (10 yr)	19 (10 yr)	31 (10 yr)	14.7 (10 yr)	33 (10 yr)	23 (10 yr) 25 (15 yr)
Years to BCR	3.5		2.4	3.2	1.9	2.4			
Percent CP	34 (15 yr)			36 (10 yr)	26 (10 yr)	18 (10 yr)	23 (10 yr)	29 (10 yr)	
Years to CP	8								
Percent PCSM	18 (15 yr)	2.4 (5 yr)	8.3 (20 yr)	2 (10 yr)			1.1 (10 yr)	8 (10 yr)	2.8 (10 yr) 5.6 (15 yr)
Years to PCSM	13		10.5					9.8	
Percent NCSM		5.3 (5 yr)	8.3 (20 yr)	7 (10 yr)			4.4 (10 yr)		1.8 (10 yr) 5.8 (15 yr)
Percent OM	13 (10 yr)	7.7 (5 yr)	17 (20 yr)	9 (10 yr)	9 (10 yr)		5.5 (10 yr)		4.6 (10 yr) 11.4 (15 yr)
BCR: biochemical recurrence; CP: clinical progression; PCSM: prostate cancer-specific mortality; NCSM: non-cancer-specific mortality; OM: overall mortality.									

Figura 60. Evolución natural de la recidiva bioquímica post prostatectomía según diversos autores<sup>278</sup>

El trabajo de Pound y cols.<sup>235</sup> sobre una cohorte de 1997 pacientes clásicamente es el que mejor ayuda a comprender la historia natural de la recidiva bioquímica. En éste trabajo, un 15% de los pacientes experimentó elevación del PSA tras la cirugía. El 34% de estos pacientes presentaron metástasis clínicamente evidentes en los ocho años siguientes a la elevación del PSA (Figura 61). Los factores predictores de desarrollo de metástasis en pacientes con recidiva fueron: score Gleason de la pieza de prostatectomía ≥8, tiempo transcurrido entre la cirugía y el desarrollo de la recidiva bioquímica ≤2 años y PSADT ≤10 meses en los pacientes con Gleason <8.

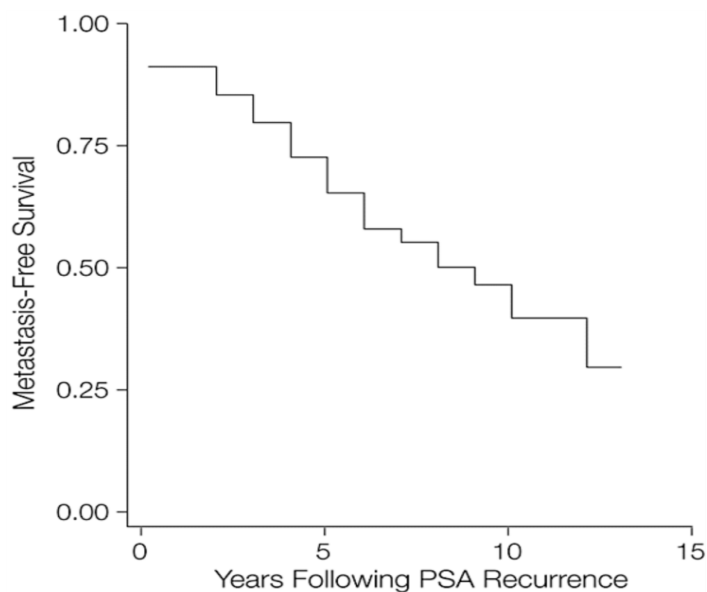


Figura 61. Relación entre la supervivencia libre de metástasis y el momento de la recidiva bioquímica<sup>235</sup>.

El 43% de los pacientes con enfermedad metastásica falleció de cáncer de próstata en un tiempo medio de 5 años. El tiempo desde la cirugía hasta el desarrollo de metástasis clínicamente evidentes constituyó el único factor predictor de mortalidad en estos pacientes ( $p < 0.02$ ) (Figura 62).

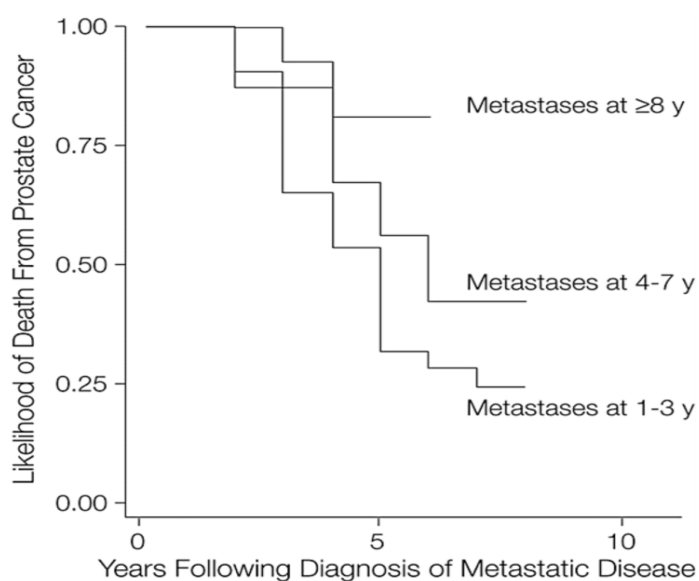


Figura 62. Relación entre el tiempo de desarrollo de metástasis y la mortalidad cáncer específica<sup>235</sup>.

## **6.5 FACTORES PREDICTORES DE RECIDIVA BIOQUIMICA**

### **6.5.1 FACTORES PREQUIRURGICOS**

#### **6.5.1.1 PSA**

El valor preoperatorio del PSA es reconocido en la mayoría de los trabajos publicados como un factor predictor independiente de recidiva bioquímica tras prostatectomía.

En el nomograma de Cooperberg<sup>157</sup> el PSA es la variable independiente ( $p<0,001$ ) que alcanza mayor peso en el score, llegando a puntuar hasta 4 puntos en caso que su valor supere los 30 ng/ml. Sin embargo en este mismo modelo los valores inferiores a 6 ng/ml tienen una puntuación 0. El resto de grupos serían 6-10, 10-20 y 20-30 con una puntuación en el score de 1,2 y 3 respectivamente. En el nomograma de Kattan<sup>261</sup>, donde el PSA preoperatorio también es una variable estadísticamente significativa para la recidiva bioquímica ( $p<0,001$ ), un valor de PSA de 4ng/ml supone 37 puntos en el nomograma, a diferencia del trabajo de Cooperberg y cols donde sería de 0. En el nomograma de Stephenson<sup>262</sup> el PSA preoperatorio también se asocia de forma estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) con el desarrollo de recidiva bioquímica posterior.

En nuestro trabajo el PSA es agrupado según los grupos de riesgo de D'Amico en <10 ng/ml, 10-20 ng/ml y >20 ng/ml. Los datos de los tres nomogramas preoperatorios coinciden con los encontrados en nuestra serie donde el valor prequirúrgico del PSA constituye un factor predictor independiente de recidiva bioquímica en el análisis multivariante con una  $p<0,001$ . En el análisis multivariante de las variables clínicas el riesgo relativo

(HR) de recidiva se elevaba al aumentar los niveles de PSA: 2,52 para el grupo de PSA=10.1-20 y de 8,14 cuando el PSA era superior a 20. En el multivariante con las variables patológicas, lógicamente el riesgo relativo del PSA disminuyó a 1,92 y 4,99 respectivamente.

La densidad de PSA en relación al volumen de la próstata ha sido también estudiada en varios trabajos, existiendo datos discordantes a cerca de su utilidad para predecir la recidiva bioquímica. Según Radwan y cols<sup>279</sup> este parámetro es más útil que el PSA para estimar el riesgo de recidiva. Freedland y cols<sup>280</sup> inicialmente incluyen la densidad de PSA en los nomogramas como un factor de gran peso específico. Posteriormente este mismo grupo en una cohorte mayor de pacientes concluye que la densidad de PSA solo mejora levemente al PSA como factor predictor de recidiva bioquímica<sup>281</sup>. En la experiencia de Kotb y cols<sup>282</sup> la densidad de PSA no añade utilidad al valor de PSA en los pacientes con PSA mayor de 10 ng/ml, siendo esencial en los pacientes de bajo riesgo de recidiva (PSA<10 ng/ml) donde este valor es el que mejor determina el riesgo de recidiva en este grupo de pacientes.

En nuestro trabajo, al igual que en los nomogramas preoperatorios más importantes, la densidad de PSA no está incluida en el análisis. La controversia en torno a la utilidad de este parámetro y las dudas acerca de su cálculo con el volumen ecográfico o con el real de la glándula, son factores que hacen que este factor no sea considerado en estas grandes series.

#### 6.5.1.2 Score Gleason de la biopsia prostática

El grado de Gleason es el sistema de gradación tumoral mas aceptado en el cáncer de próstata y es considerado un factor fundamental como predictor

de recidiva bioquímica. Existen diferencias importantes entre el Gleason de la biopsia y la pieza de prostatectomía como vimos en el apartado sobre la correlación (6.3.1) de variables clínicas y patológicas.

Al igual que en nuestra serie, en los principales modelos de predicción de recidiva bioquímica<sup>157,261,261</sup> el score de Gleason de la biopsia constituye de forma significativamente estadística un factor predictor de recidiva bioquímica con una  $p < 0,001$ . En nuestro trabajo agrupamos los pacientes según sea el Gleason  $\leq 6$ , 7 o  $\geq 8$  no teniendo en cuenta la diferencia entre patrón primario y secundario de la biopsia (debido a que nuestra serie es histórica, no tenemos patólogo de referencia y este dato solo nos lo dan recientemente), a diferencia de estos trabajos donde si realizan esta diferencia, aunque el dato fundamental es el valor total. En estos tres modelos se analiza el porcentaje de cilindros afectados por la neoplasia, concluyendo que incrementa la información pero no aumenta el poder de predicción del nomograma por lo que su inclusión no es necesaria, motivo por el cual nosotros no incluimos este dato en nuestro trabajo.

En nuestro estudio el riesgo relativo (HR) de recidiva bioquímica con respecto a los valores de Gleason  $\leq 6$  fue de 2,21 para los Gleason 7 y de 5,03 para los Gleason  $\geq 8$ .

#### 6.5.1.3 Estadio clínico

En la clasificación TNM de la AJCC establece que el cáncer localizado se subdivide en T1 y T2 en función de si el tumor es palpable o no en el tacto rectal. A su vez el estadio T2 se subdivide en T2a, b y c en función de la afectación de uno o ambos lóbulos prostáticos, así como la extensión de la

misma. D'Amico et al realizaron una estratificación por grupos de riesgo de recidiva bioquímica en bajo, medio y alto riesgo, correspondiendo a T1-T2a, T2b y T2c respectivamente. Freeland y cols<sup>283</sup> no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de recidiva bioquímica a diez años en los pacientes en estadios cT2a y cT2b. Armatys y cols<sup>284</sup> demuestran en su serie que los pacientes con estadio clínico cT1c presentan anatomías patológicas más favorables en la pieza de prostatectomía que lo pacientes cT2c, aunque esto no redundo en una mayor supervivencia libre de recidiva bioquímica. En el modelo de Cooperberg y cols<sup>157</sup> el estadio clínico no es un factor predictor de recidiva bioquímica significativo estadísticamente ( $p=0,33$ ), excepto que se evidencie afectación extracapsular (cT3a) en cuyo caso suma un punto al score CAPRA. En los modelos de Stephenson y cols<sup>262</sup> y Kattan y cols<sup>261</sup> el estadio clínico se asocia de forma estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) al riesgo de recidiva bioquímica por lo que lo incluyen como variable en el nomograma.

En nuestro modelo, el estadio clínico no constituye un factor predictor independiente de recidiva bioquímica tras prostatectomía, aunque el estadio cT2c presenta una clara tendencia a la significación estadística con una  $p$  de 0,07.

En nuestro estudio el riesgo relativo (HR) de recidiva bioquímica con respecto al estadio cT1c fue de 1,13 para los estadios cT2a-b y de 2,17 para el cT2c.

## 6.5.2 FACTORES POSTQUIRURGICOS

### 6.5.2.1 Score Gleason de la pieza quirúrgica

El Gleason es considerado por numerosos autores uno de los factores predictores de recidiva más importantes en la pieza de prostatectomía. En nuestra serie resultó ser factor independiente de recidiva con una  $p < 0,001$ , aunque cuando lo analizamos por subgrupos, solo alcanzaron la significación estadística el Gleason  $\geq 8$  ( $p < 0,001$ ) y el Gleason 7 cuando el patrón primario fue 4 ( $p = 0,02$ ), no siendo así cuando el patrón primario era 3 ( $p = 0,54$ ). El riesgo relativo de recidiva bioquímica aumenta al elevarse el score de Gleason, fue de 1,21 para los 7(3+4), de 2,18 para los 7(4+3) y de 4,20 para los  $\geq 8$ . Estos datos concuerdan con los obtenidos en el trabajo de Sakr y cols<sup>285</sup> sobre 534 pacientes seguidos durante una mediana de 34 meses, en el que los casos de Gleason 7, con patrón primario 4 presentaron mayor tasa de recidiva bioquímica (23%) que aquellos cuyo patrón primario era 3 (11%) a los dos años de seguimiento.

En los principales nomogramas postoperatorios<sup>243,244,245,263</sup> el score de Gleason presenta significación estadística con la recidiva en el análisis multivariante con una  $p < 0,001$  para todos los modelos, siendo en el nomograma de Walz<sup>244</sup> la variable con más poder estadístico para predecir la recidiva bioquímica. En ninguno de estos trabajos se realizó distinción entre el Gleason 7 con patrón primario 4 o 3.

### 6.5.2.2 Invasión capsular

La afectación de la capsula prostática en la pieza de prostatectomía es una variable analizada en los cuatro nomogramas postoperatorios más



importantes. Este análisis es particularmente importante en el nomograma de Kattan<sup>263</sup> donde es una variable significativa desde el punto de vista estadístico con una  $p < 0,001$  en el análisis multivariante. En este trabajo se estudian las diferentes formas de afectación capsular, asignando a cada una de ellas un peso específico en el nomograma. Del mismo modo esta variable se relaciona con la recidiva bioquímica en el análisis multivariante en los nomogramas de Stephenson<sup>243</sup> y Walz<sup>244</sup> con una  $p < 0,001$ . En el trabajo de Suardi<sup>243</sup> al igual que en el nuestro, la invasión de la capsula prostática no se relaciona de forma estadísticamente significativa con la recidiva en el análisis multivariante ( $p = 0,26$ ) aunque sí lo hizo en el univariante ( $p < 0,001$ ).

#### 6.5.2.3 Estadio patológico

El estadio de la pieza de prostatectomía clásicamente se ha definido como un factor fundamental en el momento de tener en cuenta el riesgo de recidiva y la necesidad de tratamiento adyuvante.

Sin embargo su valor en los diferentes modelos predictores de recidiva es controvertido, no dando una gran importancia al estadio en concreto, sino a presencia de invasión de la vesícula seminal (pT3b). En el trabajo de Suardi y cols<sup>245</sup> se compara el impacto en la recidiva bioquímica de los estadios pT2b y pT3 en relación al pT2a, encontrando solo diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante entre el pT2a y pT3 ( $p = 0,04$ ). En los nomogramas de Kattan<sup>263</sup>, Stephenson<sup>243</sup> y Walz<sup>244</sup> no se analiza cada estadio por separado, valorando exclusivamente la afectación de la vesícula seminal, cuya invasión tumoral tiene relación estadísticamente significativa en el análisis multivariante con la recidiva bioquímica ( $p < 0,001$ ).

En nuestro modelo el estadio patológico globalmente presenta relación estadísticamente significativa con la recidiva bioquímica ( $p=0,003$ ) aunque en el análisis de los diferentes estadios, solo la afectación de la vesícula seminal (pT3b) se asoció desde el punto de vista estadístico con la recidiva ( $p=0,01$ ) al igual que en los trabajos analizados previamente. El riesgo relativo de recidiva bioquímica en los estadios pT3a fue de 1,18, elevándose a 2,80 para los estadios pT3b.

#### 6.5.2.4 Afectación tumoral del margen quirúrgico de resección

La presencia de márgenes quirúrgicos positivos en la pieza de prostatectomía radical es reconocida en múltiples trabajos como un factor de recidiva bioquímica, presentando una incidencia variable según las diversas series del 11-37%. Esta incidencia está influenciada por la presencia de afectación extraprostática. En los pacientes con cáncer de próstata organoconfinado la incidencia varía del 5-27%, siendo del 17-65% en los casos de cáncer no organoconfinado<sup>286</sup>.

En la actualidad la presencia de márgenes quirúrgicos positivos ha disminuido su incidencia en relación a las series históricas gracias al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, al desarrollo de nuevas tecnologías que permiten una mejor visualización del margen prostático y por la migración hacia estadios localizados con la generalización del uso del PSA.

En el trabajo de Stephenson y cols<sup>287</sup> se analiza la relación del número, extensión y localización de los márgenes positivos con la recidiva bioquímica en una serie de 1501 pacientes con márgenes afectados tras prostatectomía radical. En este trabajo se demuestra que de forma global la presencia de

márgenes positivos se asocia con un incremento del riesgo de recidiva bioquímica ( $p < 0,001$ ), siendo los márgenes múltiples y extensos los que mayor impacto tienen sobre la recidiva con una  $p$  de 0,02 y 0,04 respectivamente en el análisis multivariante al compararlos con los márgenes únicos y focales.

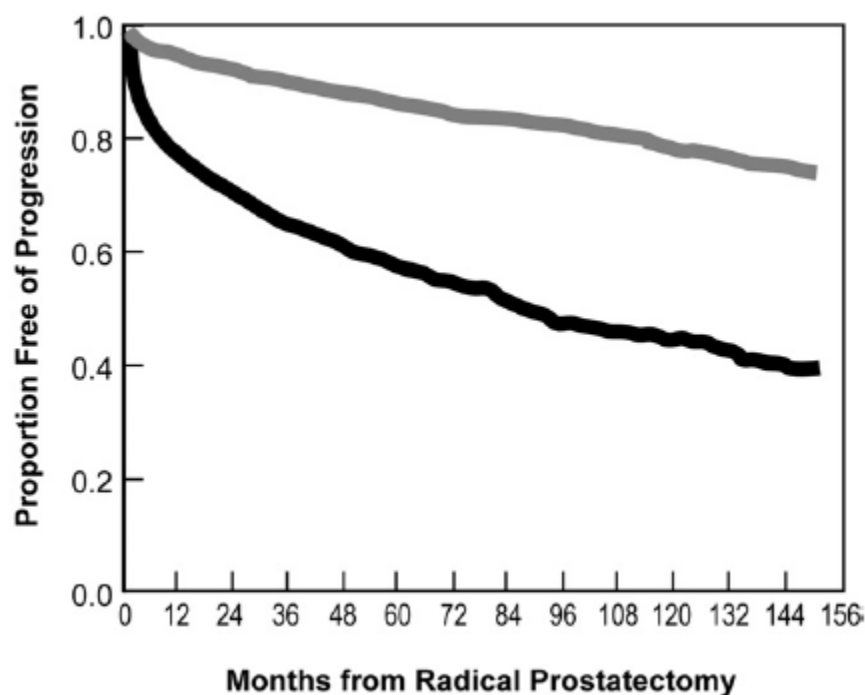


Figura 63. Recidiva bioquímica según la presencia de márgenes quirúrgicos positivos (línea negra) o negativos (línea gris)<sup>287</sup>

Clásicamente los márgenes positivos son más frecuentes en el ápex prostático al carecer de cápsula. Sin embargo en este trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la localización apical del margen y la incidencia de recidiva bioquímica ( $p = 0,3$ ).

La explicación más probable para este hecho es que se trate de un artefacto anatomopatológico debido a las tracciones de la pieza durante la intervención y la ausencia de cápsula prostática a ese nivel.

En el trabajo de Shikanov y cols<sup>288</sup> en 243 pacientes con márgenes positivos tras prostatectomía radical robótica analizaron la relación entre la longitud del margen quirúrgico positivo y la recidiva bioquímica encontrando que los pacientes con márgenes inferiores a 1 mm presentan una tasa de recidiva bioquímica similar a aquellos que presentan márgenes negativos, mientras que los pacientes con márgenes superiores al milímetro presentan una mayor incidencia de recidiva bioquímica que aquellos con márgenes negativos.

En todos los nomogramas analizados, el estado del margen quirúrgico de resección constituye una variable independiente en el análisis multivariante para la predicción de la recidiva bioquímica, con una  $p < 0,001$ , al igual que ocurre en nuestro modelo con un riesgo relativo de 2,73 frente a la ausencia de márgenes. Aunque en ninguno de estos trabajos al igual que en el nuestro se analiza la localización, extensión, multiplicidad y longitud del margen, solamente se caracteriza como positivo o negativo.

En otros trabajos como los de Saether<sup>289</sup> y cols y Kotb y cols<sup>282</sup> no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recidiva bioquímica entre los pacientes con y sin márgenes positivos aunque con tendencia a la significación ( $p=0,06$ )

La razón por la cual no todos los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos desarrollan recidiva bioquímica no está clara. La presencia de margen positivo no implica necesariamente resección incompleta tumoral, muchos de estos son debidos a artefactos en el análisis anatomopatológico, en otros casos el resto tumoral no tiene capacidad para desarrollar crecimiento y metástasis

probablemente por un insuficiente aporte vascular secundario al traumatismo quirúrgico.

#### 6.5.2.5 Invasión Perineural

La relación entre la invasión perineural de la pieza de prostatectomía radical con la recidiva bioquímica no está claramente definida. En ninguno de los cuatro nomogramas estudiados esta variable es analizada y por lo tanto tampoco es incluida en dichos modelos predictivos.

En la revisión sobre factores predictores de recidiva bioquímica realizada por Kotb y cols<sup>282</sup>, la invasión perineural se asocia a tumores con score Gleason altos en la pieza quirúrgica, presentando relación estadísticamente significativa con la recidiva en el análisis univariante, pero no en el multivariante, por lo que no se puede considerar factor independiente de recidiva. Este mismo resultado es obtenido en nuestro trabajo, con una p en el análisis univariante  $<0,001$ , siendo en el multivariante de 0,5.

#### 6.5.2.6 Invasión Vascular

A pesar a la recomendación del College of American Pathologists de valorar de forma rutinaria la invasión vascular en la pieza de prostatectomía radical<sup>290</sup>, este dato clásicamente no está analizado en la mayoría de las grandes series de prostatectomía radical, probablemente por la necesidad de un patólogo especializado en este tipo de patología dada la dificultad de su valoración por la posible presencia de artefactos en la pieza quirúrgica.

La mayoría de los trabajos publicados al respecto<sup>282</sup> ponen de manifiesto la escasa presencia de la invasión vascular en la pieza de prostatectomía

(aproximadamente del 10%) y su relación como variable independiente con la recidiva bioquímica.

En nuestro trabajo al igual que en los cuatro nomogramas postoperatorios principales, este dato no está recogido en la serie.

#### 6.5.2.7 Volumen tumoral

Como publican Palisaar y cols<sup>291</sup> el volumen tumoral y el porcentaje de tumor de alto grado en la pieza quirúrgica son factores controvertidos en cuanto a su relación con la recidiva bioquímica en diversos trabajos publicados. Sin embargo para estos autores, constituyen los dos factores predictores de recidiva más importantes con un área bajo la curva de 0,9.

En los nomogramas sobre variables postoperatorias analizados, al igual que en nuestro modelo, este dato no está recogido ni analizado en la serie.

### **6.6 MODELOS PREDICTIVOS SOBRE VARIABLES CLINICAS**

La estratificación clásica en grupos de riesgo propuesta por D'Amico y cols en 1998<sup>155</sup> ha gozado de gran difusión hasta la actualidad en la predicción de la recidiva bioquímica a 5 años a pesar de no ser un modelo matemático ni presentar parámetros de validez interna ni externa, realizando una predicción muy burda de la probabilidad de recidiva bioquímica.

En la actualidad el uso de los modelos matemáticos permite calcular la probabilidad individual del paciente de presentar recidiva bioquímica en función de ciertas características clínicas que guardan relación estadísticamente significativa en el análisis multivariante con la recidiva.

De los tres nomogramas preoperatorios más utilizados, el de Stephenson<sup>262</sup> consiste en una versión actualizada de la predicción a 10 años del nomograma de Kattan<sup>261</sup> cuya capacidad de predicción era a 5 años. En el modelo propuesto por Cooperberg y cols<sup>157</sup> la predicción se realiza a 5 años. Nuestro modelo matemático permite la predicción de la recidiva bioquímica a un máximo de 7 años.

En estos tres modelos utilizan como variables comunes el PSA, el score Gleason de la biopsia y el estadio clínico. En el modelo de Cooperberg se incluye el porcentaje de cilindros afectados por tumor en la biopsia y la edad. En el nomograma de Stephenson se incluye además el número de cilindros positivos y negativos en la biopsia, aunque estos datos incrementan muy levemente la capacidad de predicción del modelo anterior propuesto por Kattan. En nuestro modelo incluimos las variables estadísticamente significativas en el análisis multivariante: PSA y score Gleason. El estadio clínico no presenta significación estadística, aunque el estadio cT2c si tiene una marcada tendencia a la misma ( $p=0,07$ ) por lo que decidimos incluirlo en el modelo al igual que en el resto de nomogramas estudiados.

En el nomograma de Cooperberg se establecen grupos de cada una de las variables analizadas y a cada uno se le asigna un valor, la suma de estos valores se traduce en el riesgo de recidiva posterior. Sin embargo en los modelos de Kattan y Stephenson el valor de cada variable analizada tiene una correlación numérica siendo la suma de estas la que permite el cálculo del riesgo de recidiva. En nuestro trabajo no hemos desarrollado esta relación grafica entre las variables y el riesgo de recidiva, aunque esto no impide el

cálculo del mismo mediante la fórmula matemática anteriormente expuesta, de forma sencilla mediante una plantilla de Excel.

En las curvas de calibración del nomograma de Cooperberg se puede apreciar una leve infraestadificación de la realidad, mientras que en los nomogramas de Kattan y Stephenson se manifiesta una ligera sobreestimación, aunque estos datos no tienen relevancia sobre la utilidad práctica de dichos nomogramas.

La capacidad de discriminación interna de los modelos medida en el área bajo la curva ROC fue del 66%, 76% y 76% para los nomogramas de Cooperberg, Kattan y Stephenson respectivamente. En nuestro modelo la discriminación interna fue del 73%.

En nuestro trabajo no hemos podido realizar una validación externa del modelo a diferencia de los anteriores nomogramas donde si se llevo a cabo con una capacidad de discriminación del 68-81%, 79% y 79% respectivamente.

Con la comparación realizada de los resultados obtenidos con nuestro modelo predictivo y las herramientas predictivas que utilizamos rutinariamente en nuestra práctica clínica diaria, confirmamos que la estimación del riesgo preoperatorio de la recidiva bioquímica con los grupos de riesgo de D'Amico es bastante burda y, que nuestro modelo matemático afina más la estimación. También confirmamos nuestra sospecha de que el nomograma del MSKCC infraestimaba la probabilidad de recidiva bioquímica en nuestros pacientes preoperatoriamente y por lo tanto, estábamos ofreciendo una estimación errónea a nuestros pacientes sobre la probabilidad de recidiva bioquímica del tratamiento con prostatectomía.



## **6.7 MODELOS PREDICTIVOS SOBRE VARIABLES PATOLOGICAS**

El cálculo de la probabilidad de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical constituye una herramienta particularmente útil para valorar la necesidad de tratamiento adyuvante tras la cirugía, hecho que tiene implicaciones no solo en la supervivencia libre de recidiva y cáncer específica, sino también en la calidad de vida ante los posibles efectos indeseables de estos tratamientos, sobre todo en términos de calidad de vida, por su potencial efecto sobre la continencia urinaria y la función eréctil.

Este cálculo puede realizarse mediante el uso de nomogramas que incluyen variables patológicas de la pieza de prostatectomía con relación estadísticamente significativa en el análisis multivariante con la recidiva bioquímica.

De los cuatro nomogramas postoperatorios, el nomograma de Stephenson<sup>243</sup> constituye una actualización del nomograma de Kattan<sup>263</sup> permitiendo la predicción de la recidiva bioquímica a 10 años de la prostatectomía en lugar de a 5 como su predecesor. El nomograma de Suardi<sup>245</sup> permite este cálculo hasta 20 años después de la cirugía, aunque como describimos previamente en el apartado dedicado a las características de la recidiva bioquímica (6.4), la elevación del PSA a partir del décimo año de la prostatectomía es anecdótica. Por el contrario el nomograma de Walz<sup>244</sup> solo permite el cálculo de la recidiva bioquímica de forma precoz hasta dos años después de la prostatectomía. Teniendo en cuenta que según los datos analizados previamente el 24% de los casos de recidiva acontecen a partir del quinto año de la cirugía y la mayoría en los cinco primeros este modelo puede ser insuficiente para valorar la necesidad de tratamiento adyuvante.

Las variables incluidas en los nomogramas de Walz, Kattan y Stephenson son muy parecidas: PSA preoperatorio, invasión capsular, invasión de la vesícula seminal, afectación del margen quirúrgico de resección, afectación ganglionar y score de Gleason. En el nomograma de Stephenson se diferencia entre el valor del Gleason primario y secundario incrementando levemente la capacidad de discriminación del modelo. En el nomograma de Suardi, el score Gleason, y el estado de los márgenes quirúrgicos se mantienen como variables incluidas en el nomograma. Las principales diferencias son la no inclusión del PSA preoperatorio, la inclusión del uso de radioterapia adyuvante y el uso del estadio patológico aunque solo diferenciando entre pT2 y pT3. En nuestro modelo incluimos el PSA preoperatorio, la afectación del margen quirúrgico de resección, el estadio patológico y el score de Gleason. Aunque el estadio patológico presentó relación estadísticamente significativa con la recidiva, en el análisis de subgrupos solo la afectación de la vesícula seminal se puede considerar factor independiente ( $p=0,01$ ) de recidiva al igual que en los nomogramas de Kattan, Stephenson y Walz. De la misma manera el score de Gleason solo resultó tener relación estadísticamente significativa al ser 4+3 o  $\geq 8$  ( $p=0,02$  y  $<0,001$ ), poniéndose de manifiesto la importancia de la diferencia entre el patrón primario y secundario como ocurre en el nomograma de Stephenson.

En todos los nomogramas la representación grafica es igual, al valor de cada variable analizada corresponde un parámetro, y el valor obtenido de la suma de estos permite localizar en una grafica la probabilidad de recidiva bioquímica. En nuestro trabajo no hemos desarrollado esta relación grafica entre las variables y el riesgo de recidiva, aunque esto no impide el cálculo del

mismo mediante la fórmula matemática anteriormente expuesta, de forma sencilla mediante una plantilla de Excel.

En las curvas de calibración del nomograma de Stephenson se puede apreciar una leve infraestadificación de la realidad, mientras que en los nomogramas de Suardi y Walz se manifiesta una ligera sobreestimación, aunque estos datos no tienen relevancia sobre la utilidad práctica de dichos nomogramas.

La capacidad de discriminación interna de los modelos medida por el área bajo la curva ROC fue del 88%, 86% y 77% para los nomogramas de Kattan, Stephenson y Suardi respectivamente. En nuestro modelo la discriminación interna fue del 80%, lo que implica una buena capacidad de discriminación.

En nuestro trabajo no hemos podido realizar una validación externa del modelo a diferencia de los anteriores nomogramas donde si se llevo a cabo con una capacidad de discriminación del 89%, 79% y 78% respectivamente.

En este caso también, el nomograma del MSKCC infraestimaba la probabilidad de recidiva bioquímica en nuestros pacientes postoperatoriamente y por lo tanto, estábamos ofreciendo una estimación errónea a nuestros pacientes sobre la probabilidad de recidiva bioquímica del tratamiento con prostatectomía.

## **6.8 LIMITACIONES DEL TRABAJO**

En nuestra opinión el trabajo desarrollado adolece de las siguientes limitaciones:

1. Se trata de un estudio retrospectivo lo que plantea problemas en la interpretación de los datos.
2. Las biopsias y las piezas quirúrgicas no han sido analizadas por el mismo Patólogo.
3. Al ser una serie histórica y, como ya publicó nuestro grupo hemos observado una migración desde Gleason altos a principio de la serie a Gleason moderados y bajos<sup>292</sup>. Este efecto no solo puede achacársele al adelantamiento diagnóstico, sino también a un efecto de aprendizaje de los Patólogos.
4. Aunque el número de pacientes es amplio según los datos publicados en la literatura española, es significativamente inferior al de los modelos previamente publicados.
5. No hemos podido analizar variables importantes en otros trabajos publicados como el volumen tumoral de la pieza de prostatectomía o la invasión vascular.
6. No hemos realizado una validación externa de nuestro modelo, por lo que no podemos ofrecer su uso en una población diferente de la nuestra.



## **7 – CONCLUSIONES.**



El análisis crítico de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación clínica, permite formular las siguientes conclusiones a los objetivos planteados:

1. El PSA y el score de Gleason de la biopsia son las variables clínicas pronosticas independientes relacionadas con la supervivencia libre de enfermedad.
2. El PSA, el score de Gleason  $\geq 7(4+3)$ , el estadio patológico pT3b y la afectación tumoral del margen quirúrgico de resección son las variables patológicas pronosticas independientes relacionadas con la supervivencia libre de enfermedad.
3. El modelo predictivo desarrollado con las variables clínicas permite estimar con una fiabilidad del 73% el riesgo de recidiva bioquímica.
4. El modelo predictivo desarrollado con las variables patológicas permite estimar con una fiabilidad del 80,5% el riesgo de recidiva bioquímica.
5. Nuestro modelo predictivo pre y postoperatorio proporcionan una información más fidedigna que los grupos de riesgo de D'Amico y que el nomograma del MSKCC para predecir la supervivencia libre de enfermedad de nuestros pacientes sometidos a prostatectomía radical.





## **8 – BIBLIOGRAFÍA.**



- <sup>1</sup> Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. "Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates". Cancer. 2010; 116(3): 544-573.
- <sup>2</sup> Potosky A, Miller B, Albertsen P, Kramer B. "The role of the increasing detection in the rising incidence of prostate cancer". JAMA. Feb 15 1995; 273(7): 548-552
- <sup>3</sup> American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta, GA: American Cancer Society., 2010.
- <sup>4</sup> Jemal A, Siegel R, Ward E, y cols." Cancer Statistics, 2006". Ca Cancer J Clin. 2006; 56:106-30.
- <sup>5</sup> Herranz F, Verdú F. "La incidencia del cáncer de próstata en estudios poblacionales". En Leiva Galvis O, Angulo Cuesta J. "Cáncer de Próstata" Pagina 81-89. Editorial Luzan 5 SA. Madrid. 2007.
- <sup>6</sup> Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombert M and Boyle P. "Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006." Ann Oncol 2007;18:581-92.
- <sup>7</sup> <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol27/n2/colaba.html>
- <sup>8</sup> Herranz F, Arias F, Arrizabalaga R y cols. "El cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2000. I – Incidencia". Actas Urol Esp 2003; 27:323-34.
- <sup>9</sup> Morales A. "El cáncer de próstata en Andalucía 2004". Dispublic, SL. 2006.
- <sup>10</sup> American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta, GA: American Cancer Society.2010

- 
- <sup>11</sup> Chu KC, Tarone RE, Freeman HP. "Trends in prostate cancer mortality among black men and white men in the United States". *Cancer*. 2003; 97: 1507-1516.
- <sup>12</sup> Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, et al. "Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline". *Cancer Causes control*. 2008; 19: 175-181.
- <sup>13</sup> Albertsen PC. "The prostate cancer conundrum". *J Nat Cancer Inst*. 2003; 95(13): 930-931.
- <sup>14</sup> Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008*, National Cancer Institute.
- <sup>15</sup> David E. "Epidemiology of Prostate Cancer". *Urology* 2003; 62:3-12.
- <sup>16</sup> <http://cne.isciii.es/cancer/cancer1.htm>
- <sup>17</sup> <http://cne.isciii.es/cancer/cancer-msc.pdf>
- <sup>18</sup> Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M. EUA Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis and Treatment of Clinically Localised Disease. *European Urology*. 2011; 59: 61-71.
- <sup>19</sup> Kumar R, Craw ED, Barqawi AB. "Epidemiology of Prostate Cancer". *US Oncology & Hematology*, 2004:1-6.
- <sup>20</sup> Haas G, Sark W. "Epidemiology of Prostate Cancer". *Ca Cancer J Clin*. 1997; 47: 273-287
- <sup>21</sup> Clegg LX, Li FP, Hankey BF et al. "Cancer survival among US whites and minorities: a SEER Program population-based study". *Arch Intern Med*. 2002, 162 (17): 1985-1993.
- <sup>22</sup> Baquet CR, Horn JW, Gibbs T et al. "Socioeconomics factors and cancer incidence among blacks and whites". *J Nat Cancer Inst*. 1991, 83: 551-557.

- <sup>23</sup> Polednak AP. "Cancer mortality in a higher-income black population in New York state: Comparison with rates in the United States as a whole". *Cancer*. 1990, 66: 1654-1660.
- <sup>24</sup> Prezioso D, Denis LJ, et al. "Further insights into endocrine disease, oestrogens and the prostate gland." An IPHC Teaching Programme. IPHC. Jan 2004.
- <sup>25</sup> Bratt O, "Hereditary prostate cancer: Clinical aspects". *J Urol*. 2002, 168: 906-913.
- <sup>26</sup> Steinberg GD, Carter BS, Baety TH, et al. "Family history and the risk of prostate cancer". *Prostate*. 1990; 17(4): 337-347.
- <sup>27</sup> Cannon L, Bishop DT, Skolnick M, et al. "Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah Mormons genealogy". *Cancer Surv*. 1982; 1: 47-69.
- <sup>28</sup> Gronberg H, Lamber L, et al. "Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population". *J Urol*. 1994; 152: 1484-1489.
- <sup>29</sup> Meikle AW, Stanish WM. "Familial prostatic cancer risk and low testosterone". *J Clin Endocrinol Metab*. 1982; 54: 1104-1108.
- <sup>30</sup> Carter BS, Bova GS, Beaty Th, et al. "Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features". *J Urol*. 1993; 150: 797-802.
- <sup>31</sup> Cancer risk in BRCA 2 mutation carriers. "The breast Cancer Linkage Consortium". *J Nat Cancer Inst*. Aug 4 1999;91:1310-1316.
- <sup>32</sup> Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. "Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations". *Clin Cancer Res*. Feb 1 2009;15:1112-1120.
- <sup>33</sup> Foulkes WD. "Inherited susceptibility to common cancers". *N Eng J Med*. Nov 13 2008;359: 2143-2153.

- <sup>34</sup> Tulinius H, Egilsson V, et al. "Risk of prostate, ovarian, and endometrial cancer among relatives of women with breast cancer". *BJM*. 1992; 305: 855-857.
- <sup>35</sup> Makridakis NM, Reichardt JK. "Molecular epidemiology of androgen-metabolic loci in prostate cancer: predisposition and progression". *J Urol*. 2004; 171: 25-28.
- <sup>36</sup> Simard J, Dumont M, Soucy P, et al. "Perspective: prostate cancer susceptibility genes". *Endocrinology*. 2002; 143: 2029-2040.
- <sup>37</sup> Matzkin H, Soloway MS. "Cigarette smoking: A review of possible associations with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer". *Prostate*. 1993;22: 277-290.
- <sup>38</sup> Giovannucci E, Aschiero A, Rimm EB, et al. "A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men". *JAMA*. 1993; 269:873-877.
- <sup>39</sup> Sidney S. "Vasectomy and the risk of prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy". *J Urol*. 1987;138:795-797.
- <sup>40</sup> De la Torre B, Hedman M, Jensen F, et al. "Lack of an effect of vasectomy on peripheral gonadotrophin and steroid levels". *Int J Androl*. 1983;6:125-134.
- <sup>41</sup> Anderson DJ, Alexander NJ, Fulgham DL, et al. "Immunity to tumor-associated antigens in vasectomized man". *J Nat Cancer Inst*. 1982;69:551-555.
- <sup>42</sup> Ørsted D, Bojesen S, Nielsen S, Nordestgaard B. "Association of clinical Benign Prostate Hyperplasia with Prostate Cancer Incidence and Mortality Revisited: A Nation Cohort Study of 3 009 258 Men". *European Urology*. 2011; 60: 691-698.

- <sup>43</sup> Algaba F, Epstein JI, Aldape HC, et al. "Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material". *Cancer*. 1996;78: 376-81.
- <sup>44</sup> Epstein JI, Herawi M. "Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: Implications for patient care". *J Urol*. 2006; 175: 820-34.
- <sup>45</sup> Carriaga MT, Henson DE." The histologic grading of cancer". *Cancer* 1995; 75: 406-21.
- <sup>46</sup> Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, et al. "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma". *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 1228-42.
- <sup>47</sup> Montironi R, Mazzuccheli R, Scarpelli M, López-Beltrán A, Fellegara G, Algaba F. "Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies". *BJU International*. 2005; 95: 1146-52.
- <sup>48</sup> Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, et al. "The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volumen at radical prostatectomy". *J Urol*. 2000; 163: 174-8.
- <sup>49</sup> Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H." Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy". *J Urol*. 2001; 165: 119-25.
- <sup>50</sup> Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. "Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariant analysis of 721 men with long-term follow-up". *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 286-92.



- <sup>51</sup> Epstein JI, Lieberman PH. "Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland". Am J Surg Pathol. 1985;9:299–308.
- <sup>52</sup> Sant`Agnese. "Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate". Cancer. 1992; 70: 254-268.
- <sup>53</sup> Tetu, T.; Sangwan, R. S.; Sangwan-Norreel, B. S. "Hormonal control of organogenesis and somatic embryogenesis in *Beta vulgaris* callus". J. Exp. Bot. 1987; 38:506–517.
- <sup>54</sup> Epstein JI, Woodruff JM. "Adenocarcinoma of the prostate with endometroid feature. A light microscopic and immunohistochemical of ten cases". Cancer. 1986; 57: 111-119.
- <sup>55</sup> Brinker DA et al. "Ductal adenocarcinoma of the prostate diagnosed on needle biopsy: correlation with clinical and radical prostatectomy findings and progression". Am J Surg Pathol 1999; 23: 1471-1479.
- <sup>56</sup> Parwani AV, Kronz ID, Genega EM, et al." Prostate carcinoma with squamous differentiation: An analysis of 33 cases". Am J Surg Pathol. 2004;28:651
- <sup>57</sup> Moul JW, "Angiogenesis, p53, bcl-2 and Ki-67 in the progresion of prostate cancere alter radical prostatectomy". Eur Urol. 1999; 35: 399-407.
- <sup>58</sup> Bostwick DG, Qian J. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Relationship with carcinoma in 217 whole-mount radical prostatectomies. Am J Surg Pathol. 1995; 19: 506-18.
- <sup>59</sup> Culing Z, Hobish A, Cronauer V, Radmayr C, Trapman J, Hittmair A. "Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by IGF-I, KGF and EGF". Cancer Res. 1994; 54: 5474-8.

- <sup>60</sup> McNeal JE. "Morphogenesis of prostatic carcinoma" *Cancer*. 1965; 18: 1659-1666.
- <sup>61</sup> Bubendorf L, Kolmer M, Kononen J, et al. "Hormone therapy failure in human prostate cancer: analysis by complementary DNA and tissue microarrays". *J Nat Cancer Inst*. 1999; 91: 1758-1764.
- <sup>62</sup> Lieberman R "Androgen deprivation therapy for prostate cancer chemoprevention: current status and future directions for agent development". *Urology*; 2001; 58:83-90.
- <sup>63</sup> Mellon JK. "Chemoprevention of prostate cancer comes of age" *BJU Internaciona* 2004; 93:459-460.
- <sup>64</sup> Thompson I, Coltman C, Crowley J. "Chemoprevention of prostate cancer: The Prostate Cancer Prevention Trial" *Prostate* 1997; 33:217-221.
- <sup>65</sup> Andriole G, Bostwick D, Brawley O et al. "Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by Dutasteride of prostate cancer events trial" *J. Urol* 2004; 172:1314-1317.
- <sup>66</sup> Blanchere M, Berthaut I, Portois M, Mestayer C, Mowszowic I. "Hormonal regulation of the androgen receptor expression in human prostatic cells in culture". *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 66:319-326.
- <sup>67</sup> Bemis DL, Capodice JL, Desai M, Buttyan R, Katz . "A concentrated aglycone isoflavone preparation that demonstrates potent anti-prostate cancer activity in Vitro and in vivo". *Clin Cancer Res*; 2004;10:5282-5292.
- <sup>68</sup> Raghov S, Hooshdaran M, Katiyar S, Steiner M. "Toremifene prevents prostate cancer in the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model" *Clin Cancer Res*; 2004;10: 5282-5292.

- <sup>69</sup> Zhao H, Whitfield M, Xu T, Botstein D, Brooks J. "Diverse effects of methylseleninic acid on the transcriptional program of human prostate cancer cells. *Mol Biol Cell*. 2004; 15:506-519.
- <sup>70</sup> Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers. *JAMA* 2009; 301:117-125.
- <sup>71</sup> Schoonen M, Salinas C, Kiemeny L, Stanford J. "Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men" *Int. J Cancer* 2005;113:133-140.
- <sup>72</sup> Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. Ed 7ª. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2009. p. 243-8.
- <sup>73</sup> Vela Navarrete R, Gonzalez Enguita C "El examen digital en el diagnostico y clasificación del cáncer de próstata" En Leiva Galvis O, Angulo Cuesta J. "Cáncer de Próstata" Páginas 109-115. Editorial Luzan 5 SA. Madrid. 2007.
- <sup>74</sup> Gerber G, Brendler C "Evaluación del paciente urológico: anamnesis, examen físico y análisis de orina". En: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters "Campbell-Walsh Urología". 9ª edición. Tomo 1. Páginas 81-110 Panamericana.2007.
- <sup>75</sup> Heindenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N et al. "AEU Guidelines Prostate Cancer". 2010.
- <sup>76</sup> Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. "Digital rectal examination for detecting prostate cáncer at prostate antigen levels of 4 ng/ml or less". *J. Urol*. 1999; 161:835-839.
- <sup>77</sup> Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP et al. "Purification of human prostatic specific antigen". *Invest Urol*.1979;17:159-163.

- 
- <sup>78</sup> Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. "Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen". *Proc Natl Acad Sci*. 1992; 89:4559-63.
- <sup>79</sup> Morote J, Segura RM, de Torres JA, Soler-Roselló A. "Comportamiento del antígeno prostático específico en el tejido prostático". *Actas Urol* 1987; 11:180-183.
- <sup>80</sup> Belanger A, van Halbeek H, Graves HC, et al. "Molecular mass and structure of prostatic specific antigen: studies for establishment of an international PSA standard". *Prostate*. 1995; 27:89-93.
- <sup>81</sup> Lilja H, Christensson A, Matikainen M, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T. "Prostate specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin". *Clin Chem*. 1991; 37:1618-1625
- <sup>82</sup> Wang T, Hill T, Sokolof R, Frankenne F, Rittenhouse H, Wolfert R. "Dual monoclonal antibody immunoassay for the free prostate specific antigen". *Prostate* 1996; 28:10-16.
- <sup>83</sup> Stamey T, Kabalin J, McNeal J, et al. "Prostate antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate" *J. Urol*. 1989; 143: 747-752
- <sup>84</sup> Gann P, Hennekens C, Stampfer M. "A prospective evaluation of plasma prostate specific antigen for detection of prostate cancer". *JAMA*. 1995; 273:289-294
- <sup>85</sup> Catalona W, Partin AW, Slawin KM et al. "Use of the percentage of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer for benign prostatic disease". *JAMA* 1998; 279:1542-1547
- <sup>86</sup> Seaman E, Whang M, Olsson C et al. PSA density. "Role in patients evaluation and management". *Urol Clin North Amer*. 1993; 20: 653-663.

- <sup>87</sup> Catalona W, Richie J, deKernion et al." Comparasion of prostate specific antigen concentration versus prostate antigen density in the early detection of prostate cancer". J. Urol 1994; 152:2031-2034
- <sup>88</sup> Carter B, Pearson J, Metter J, et al. "Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate diseases". JAMA 1992; 267:2215-2220.
- <sup>89</sup> Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. "Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation". Urol Clin North Am. 1993;20:671-680
- <sup>90</sup> Catalona W, Richie J, Ahnmann F, et al. "Comparison f digital rectal examination and serum prostatic specific antigen in early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men". J. Urol 1994;151:1283-1290
- <sup>91</sup> Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, et al. "Serum prostate specific antigen complexed to alfa 1 antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer". J. Urol. 1993; 150:100-105
- <sup>92</sup> Partin W,Catalona W, Sothwick P et al. "Analyisis of percent free prostate specific antigen for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume and age". Urology 1996;48:55-61
- <sup>93</sup> Fortunato A, Dorizzi R,Marchi G, Cocco G, Davini C. "f PSA/t PSA ratios obtained using nine commercial assays". Clin Chem. 1996;42:268-269.
- <sup>94</sup> Kirkali Z, Kirkali G, Essen A. "Effect of ejaculation on prostate specific antigen levels in normal men". Eur Urol. 1995; 27:292-296.

- 
- <sup>95</sup> Morote J, Ruibal A, Palou J. "Evaluation of prostate specific antigen and acid phosphatase specificity. Study of false values" *Inter J Tumor Markers*. 1986; 1:141-146.
- <sup>96</sup> Stamey T, Yang I, Pantuk A. "Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate". *New Engl J Med*. 1987;317: 909-916.
- <sup>97</sup> Tchetgen M, Song J, Strawderman M, Jacobsen S, Oesterling J. "Ejaculation increases serum prostate specific antigen concentration". *Urology*. 1996;47:511-516.
- <sup>98</sup> Hodge KK, McNeal J, Terris M, Stamey T. "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate". *J. Urol*. 1989; 142:71-74.
- <sup>99</sup> Halpern EJ, Frauscher F, Strup SE, Nazarian LN, O'Kane P, Gomella LG. "Prostate: high frequency Doppler US imaging for prostate cancer detection". *Radiology*. 2002; 225:71-77.
- <sup>100</sup> Shinohara K, Wheeler T, Scardino P "The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations". *J. Urol.*, 142: 76, 1989.
- <sup>101</sup> Herranz Amo F, Verdu Tartajo F, Martinez Salamanca JI. "Cancer de próstata y ecografía transrectal" *Arch. Esp. Urol.*, 59, 4 (361-375), 2006
- <sup>102</sup> Waterhouse R.L, Resnick M.I.: "The use of transrectal prostatic ultrasonography in the evaluation of patients with prostatic carcinoma". *J. Urol.*, 141: 233, 1989.
- <sup>103</sup> Herranz Amo F, Verdú Tartajo F, Díez Cordero JM "Relación entre los nódulos hipoecoicos periféricos de la glándula prostática y el cáncer de próstata". *Actas Urol. Esp.*, 20: 725, 1996.

- 
- <sup>104</sup> Lee F, Torp – Pedersens S, Littrup PJ y cols. “Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination, and prostate-specific antigen”. Radiology, 170: 29, 1989.
- <sup>105</sup> Hamper U.M, Shet S., Savader B.L: “Positional hypoechoic lesions on transrectal sonography of the prostate”. AJR, 155: 1138, 1990.
- <sup>106</sup> Caldi M. y cols.: “Transrectal ultrasonography for the early diagnosis of adenocarcinoma of the prostate: A new maneuver designed to improve the differentiation of malignant and benign lesions”. J. Urol., 169: 607, 2003.
- <sup>107</sup> Rifkin M.D, McGlynn E.T, Choi H.: “Echogenicity of prostate cancer correlated with histologic grade and stromal fibrosis: Endorectal US studies”. Radiology, 170: 549, 1989.
- <sup>108</sup> Dahnert W.F, Hamper U.M, Eggleston J.C. y cols.: “Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: The echogenic appearance of early carcinoma”. Radiology, 158: 97, 1986.
- <sup>109</sup> Ellis WJ, Brawer M.K: “The significance of isoechoic prostatic carcinoma”. J. Urol., 152: 2304, 1994.
- <sup>110</sup> Nogueras Gimeno MA, Martinez Perez E, Perez Arbej JA y cols “Ecografía transrectal y cáncer de próstata”. Urol. Integr. Invest., 1: 277, 1996.
- <sup>111</sup> Herranz Amo F. “Ecografía transrectal de próstata”. Doyma S.A. Barcelona, 1998.
- <sup>112</sup> Irani J, Fournier F, Bon D y cols. “Patient tolerante of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate”. Br. J. Urol., 79: 608, 1996.
- <sup>113</sup> Herranz Amo F, Diez Cordero JM, Cabello Benavente R. “Evolucion de la tecnica de biopsia transrectal ecodirigida de la próstata” Arch. Esp. Urol., 59, 4 (385-396), 2006

- <sup>114</sup> Stamey T.A “Making the most out of six systematic sextant biopsies”. Urology, 45: 2, 1995.
- <sup>115</sup> Levine MA, Ittman M, Melamed y cols.: “Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer”. J. Urol., 159: 471, 1998.
- <sup>116</sup> Stroumbakis N, Cookson M, Reuter V y cols.: “Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients”. Urology, 49: 113, 1997
- <sup>117</sup> Epstein J, Walsh PC, Sauvageot J y cols.: “Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer”. J. Urol., 158: 1886, 1997.
- <sup>118</sup> Fleshner, N, Fair W.: “Indications for transition zone biopsy in the detection of prostate cancer”. J. Urol., 157: 556, 1997.
- <sup>119</sup> Eskew L, Bare R, McCullough D.: “Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosis carcinoma of the prostate”. J. Urol., 157: 199, 1997.
- <sup>120</sup> Babaian RJ, Toi A, Kamoi K y cols.: “A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy”. J. Urol., 163: 152, 2000.
- <sup>121</sup> Presti J.C, Chang J.J, Bhargava V. y cols.: “The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial”. J. Urol., 163: 163, 2000.
- <sup>122</sup> Taille de la, A.; Antiphon P, Salomon L y cols.: “Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improved the prostate cancer detection rate”. Urology, 61: 1181, 2003.



<sup>123</sup> Damiano R, Autorino R, Perdoni S y cols.: "Are extended biopsies really necessary to improve prostate cancer detection?". Prost. Cancer Prost. Dis., 6: 250, 2003.

<sup>124</sup> Lindert K.A, Kabalin J.N, Terris M.K. "Bacteriemia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy". Urol. 164:76-80.2000

<sup>125</sup> Oliver SE, May MT, Gunnell D. "International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'". Int J Cancer 92:893-8.2001

<sup>126</sup> Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al; "Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria". Urology; 58:417-24. 2001

<sup>127</sup> Boer R, Schroeder FH. "Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence of mortality reduction". Prostate 1999; 40:130-134.

<sup>128</sup> Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al; "PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial". N Engl J Med 2009; 26:1310-1319.

<sup>129</sup> Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ECRPC "Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study". N Engl J Med 2009; 26:1320-1328.

<sup>130</sup> Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. "Rectal examination in volumetric determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations" J.Urol. 1986; 136:1228-1230.

<sup>131</sup> Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. "Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer" J. Urol. 1989; 142: 1011-1017

- <sup>132</sup> Morote J, Encabo G, de Torres IM. "Use of percent free prostate –specific antigen as predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer" *Eur Urol* 2000; 38:225-229.
- <sup>133</sup> Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E "Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma". *Acta Radiol* 1990; 31:597-600.
- <sup>134</sup> Zalesky M, Urban M, Smerhovsky Z, Zachoval R, Lukes M, Haracek J. "Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer" *Int. J. Urol.* 2008; 15:68-75.
- <sup>135</sup> Hasegawa Y, Sakamoto N "Correlation between ultrasonic appearance and histology of periprostatic tissue". *Eur. Urol.* 1993; 24: 66-70
- <sup>136</sup> Wolf JS, Shinohara K, Narayan P "Staging of prostate cancer. Accuracy of transrectal ultrasound enhanced by prostate-specific antigen". *Br. J. Urol* 1992; 70: 534-540
- <sup>137</sup> Hamper UM, Sheth S, Walsh PC "Capsular transgression of prostatic carcinoma: evaluation with transrectal US with pathologic correlation". *Radiology* 1991, 178: 791-795.
- <sup>138</sup> Ohori M, Shinohara K.; Wheeler, T.M "Ultrasonic detection of non-palpable seminal vesicle invasion: A clinicopathological study". *Br. J. Urol* 1993; 72: 799-806
- <sup>139</sup> Terris MK, McNeal JEM Stamey TA "Invasion of the seminal vesicles by prostatic cancer: detection with transrectal sonography". *AJR* 1990; 155: 811-817

- 
- <sup>140</sup> Jager GJ, Severens JL, Dettmar P, Hartnung R, Breul J. "Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer" *BJU Int* 2001; 87:66-69
- <sup>141</sup> Perroti M, Pantuk A, Rabbani F, Israeli R, Weiss R. "Review of staging modalities in clinically localized prostate cancer". *Urology* 1999; 54:208-214.
- <sup>142</sup> Masterson TA, Touijer K "The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision-making for the treatment of clinically localized prostate cancer." *MAGMA* 2008; 21: 445-51
- <sup>143</sup> Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, Rajashanker B, Scardino PT, Hricak H." Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis" *Radiology* 2006; 238: 2158-2163.
- <sup>144</sup> Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz, Hricak H. "Prostate cancer imaging" *Acta Radiol* 2008; 49:107-120.
- <sup>145</sup> Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, Zloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. "Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study" *Radiology* 1999; 213:473-480
- <sup>146</sup> Cagiannos I, Karakiewich P, Eastham J, Ohori M, Rabbani F, Kattan M "A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer" *J.Urol* 2003; 170: 1798-1803.
- <sup>147</sup> Hoivels A, Heesakkers R, Adang E, Jager G, Strum S. "The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a metaanalysis" *Clinical Radiology* 2008;63:387-395.

- 
- <sup>148</sup> Bellin M, Roy C, Kinkel K, Thoumas D, Zaim S, Vanel D, Tuchmann C  
“Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with  
ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles-initial clinical experience”  
Radiology 1998; 207:799-808.
- <sup>149</sup> Husarik D, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger O, Gelet A, Hany T.  
“Evaluation of 18F choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer”  
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35:253-263.
- <sup>150</sup> Clinton K. “Mortality rates by stage at diagnosis” Semin Surg Oncol. 1994;  
10:7-12.
- <sup>151</sup> Sachaffer DL, Pendergrass HP. “Comparison if enzyme, clinical radiographic  
and radionucleide methods of detecting bone metástasis from carcinoma of the  
prostate” Radiology 1976;121:431-435.
- <sup>152</sup> Lorente J, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. “Clinical efficacy  
of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the staging of  
newly diagnosed prostate cáncer patients” Eur J Nucl Med. 199; 26:625-632
- <sup>153</sup> Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. “Baseline staging of newly diagnosed  
prostate cancer: a summary of the literature” J. Urol 2004;171; 2122-2128
- <sup>154</sup> Bouchelouche K, Oehr P. “Recent developments in urologic oncology:  
positrón emission tomography molecular imaging” Curr Opin Oncol  
2008;20:321-326.
- <sup>155</sup> D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick  
GA, et al. “Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam  
radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate  
cancer.” JAMA. 1998. 280:969-74.

- <sup>156</sup> The Search Database Study Group: Freeland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC, et al. "Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen". J Urol. 2004. 171:2215-20.
- <sup>157</sup> Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, DuChane J, et al. "The University of California, San Francisco cancer of the prostate risk assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy". J Urol. 2005. 173:1938-1942.
- <sup>158</sup> Cooperberg MR, Freedland SJ, Pasta DJ, Elkin EP, Presti JC Jr, Amling CL, et al. "Multinstitutional validation of the UCSF cancer of the prostate risk assessment for prediction of recurrence after radical prostatectomy". Cancer. 2006. 107:2384-2391.
- <sup>159</sup> Tsai HK, Chen M-H, McLeod DG, Carroll PR, Richie JP, D'Amico AV. "Cancer-specific mortality after radiation therapy with short-course hormonal therapy or radical prostatectomy in men with localized, intermediate-risk to high-risk prostate cancer". Cancer. 2006. 107:2597-03.
- <sup>160</sup> Maganto Pavon, E: Cáncer próstata. Editorial Médica Internacional, S.A. Madrid. 1986.
- <sup>161</sup> Gibbons, RP: Prostatectomía radical por vía perineal. En: Walsh, Retik, Vaughan, Wein. Campbell Urología. 8ª edición. Tomo 4. pág. 3429 Panamericana.
- <sup>162</sup> Ansell, J.S. "Radical transvesical prostatectomy: preliminary report on an approach to surgical excision of localized prostatic malignancy". J. Urol. 1959. 1982:373-374.

- <sup>163</sup> Lytton,B “Prostate cancer: a brief history and the discovery of hormonal ablation treatment”. J.Urol. 2001. 165:1859-1862.
- <sup>164</sup> Millin,T “Retropubic prostatectomy: New extravesical technique. Report on 20 cases”. Lancet. 1945. 2:693-696.
- <sup>165</sup> Millin,T: “Cirugía retropúbica urinaria”. Editorial Saturnino Calleja. Madrid. 1949.
- <sup>166</sup> Memmelaar,J “Total prostatovesiculectomy-retropubic approach”. J.Urol. 1949; 62:340-48.
- <sup>167</sup> Chute,R: “Radical retropubic prostatectomy for cancer”. J.Urol. 1954; 71:347-372.
- <sup>168</sup> Campbell EW “Total prostatectomy with preliminary ligation of the vascular pedicles”. J. Urol. 1959; 81:464-7.
- <sup>169</sup> Mittenmeyer BT, Cox HD: “Modified radical retropubic prostatectomy”. Urology. 1978; 12:313-20.
- <sup>170</sup> Crawford D, Kiker JD “Radical retropubic prostatectomy”. J.Urol. 1983; 129:1145-1148
- <sup>171</sup> Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. “Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations”. Prostate. 1983; 4:473-485.
- <sup>172</sup> Walsh PC, Donker PJ” Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention”. J.Urol. 1982;128:492-7.
- <sup>173</sup> Soloway MS, Neulander E: “Bladder-neck preservation during radical retropubic prostatectomy”. Sem.Urol.Oncol. 2000; 18:51-6.

- <sup>174</sup> Begg C, Riedel E, Bach P, Kattan M, Schrag D, Warren J, Scardino P  
“Variations in morbidity after radical prostatectomy” N. Eng. J Med 2002;  
346:1138-1144
- <sup>175</sup> Guazzoni G, Cestari A, Naspro R, et al. “Intra- and perioperative  
outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy:  
results from a prospective, randomised, single-surgeon study”. Eur Urol  
2006;50:98–104
- <sup>176</sup> Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T  
“Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a  
single institution”. J Urol 2003;169:1689-1693
- <sup>177</sup> Penson DF, McLerran D, Feng Z, Li L, Albertsen PC, Gilliland FD, et al.: “5-  
year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the  
prostate cancer outcomes study”. J. Urol 2005;173:1701-1705
- <sup>178</sup> Menon M, Tewari A, Peabody JO, Shrivastava A, Kaul S, Bhandari A, et al  
“Vattikuti Institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for  
management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100  
cases” .Urol Clin North Am.2004;31:701-717
- <sup>179</sup> Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. “Use of intraoperative  
videodocumentation to improve sexual function after radical retropubic  
prostatectomy” Urology. 2000;55:62-67
- <sup>180</sup> Anastasiadis A, Salomon L, Katz R, Chopin D, Abbou CC “Radical  
retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of  
functional outcome” Urology. 2003; 62:292-297
- <sup>181</sup> Ficarra V, Novara G, Walter Artibani W, Cestari A, Galfano A , Graefen M [et al](#), “Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A

---

Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies” *Eur Urol*. 2009; 55:1037-1063.

<sup>182</sup> Lowe BA, Listrom MB. “Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression”. *J Urol* 1988;140:1340-1344.

<sup>183</sup> Andren O, Garmo H, Mucci L, Andersson SO, Johansson JE, Fall K. “Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register-based study”. *Br J Cancer* 2009;100:170-173.

<sup>184</sup> Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. “Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens—a different view”. *J Urol* 1997; 157:244-50.

<sup>185</sup> Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. “Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium”. *Urology* 2001;58:843-848.

<sup>186</sup> Epstein JI, Steinberg GD. “The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor”. *Cancer* 1990; 66:1927-32.

<sup>187</sup> Schroder FH, Van den Ouden D, Davidson P. “The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma”. *Eur Urol Update Series* 1992;1:18-23.

<sup>188</sup> Gibbons RP. “Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity”. *NCI Monogr* 1988; 7:123-126.

<sup>189</sup> Johansson JE, Andersson SO. “Deferred treatment in localized prostatic cancer.” *Acta Oncol* 1991;30:221-3.

<sup>190</sup> Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Adami



HO, Johansson JE “Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial”. J Natl Cancer Inst 2008; 100:1144-1154.

<sup>191</sup> Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, Carver BS, Serio A, Scardino PT, Eastham JA. “Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods”. J Urol 2007; 178:493-499.

<sup>192</sup> Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Holtl W, Mottet N, Tunn U, Zamboglou N. “Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus”. Int J Clin Pract 2003;57:187-194

<sup>193</sup> Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. “Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial”. Lancet 2002; 360:103-106.

<sup>194</sup> Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. “Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience”. Eur Urol 2007; 51:121-128.

<sup>195</sup> Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. “Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome”. BJU Int 2005; 95:751-756.

<sup>196</sup> Joniau S, Hsu CY, Lerut E, Van Baelen A, Haustermans K, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. “A pretreatment table for the prediction of final

---

histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer". Eur Urol 2007; 51:388-96.

<sup>197</sup> Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. "Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma". J Urol 1994; 151:1310-1314.

<sup>198</sup> Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Bosset JF, Kurth KH, Schroder FH, Collette L; EORTC 22911. "Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911". J Clin Oncol 2007; 20:4178-4186.

<sup>199</sup> D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Coleman CN. "Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer". J Clin Oncol 1999;17:168-172

<sup>200</sup> Tiguert LL, Harrel F, Fradet Y. "Disease outcome of patients with a PSA >20 treated by radical prostatectomy: analysis of 177 patients". J Urol 2006;175:311A

<sup>201</sup> Inman BA, Davies JD, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Kwon ED, Blute ML, Karnes RJ, Leibovich BC. "Long term outcomes of radical prostatectomy with multimodal adjuvant therapy in men with a preoperative serum prostate specific antigen level  $\geq$  50 ng/mL." Cancer 2008; 113:1544-1551.

<sup>202</sup> Mattei A, Fuechsel FG, Dhar NB, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. "The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should

be revisited: results of a multimodality mapping study". Eur Urol 2008. 53:118-125.

<sup>203</sup> Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. "Anatomical Basis for Pelvic Lymphadenectomy in Prostate Cancer: Results of an Autopsy Study and Implications for the Clinic". J Urol. 1996. 156:1969-71.

<sup>204</sup> Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattomi V, et al. "Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy". Urology. 2007. 69:147-51.

<sup>205</sup> Stone NN, Stock RG, Unger P." Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified technique". J Urol. 1997. 158:1981-4.

<sup>206</sup> Heindenreich A, von Knobloch R, Varga Z. "Extended pelvis lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy in prostate cancer: high incidence of lymph node metastases". J Urol. 2001; 167:1681-4.

<sup>207</sup> Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. "Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer". J Urol. 2004; 172:1840-4.

<sup>208</sup> Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, et al. "Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer". Eur Urol. 2006; 50:1006-13.

<sup>209</sup> Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER Jr, Wells N, et al. "Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer". J Urol. 2003; 169:145-148.

- <sup>210</sup> Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepi D. "Complications of pelvic lymphadenectomy in 1380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006". J Urol. 2008; 179:923-928.
- <sup>211</sup> Joslyn SA, Konety BR. "Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer". Urology. 2006; 68:121-125.
- <sup>212</sup> Murphy AM, Berkman DS, Desai M, Benson MC, McKiernan JM, Badani KK. "The number of negative pelvic lymph nodes removed does not affect the risk of biochemical failure after radical prostatectomy". BJU International. 2009; 105:176-179.
- <sup>213</sup> Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. "Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy". Eur Urol. 2008; 54:344-352.
- <sup>214</sup> Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. "Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?". J Urol. 2003;169:849-854.
- <sup>215</sup> Shumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. "Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy". Eur Urol. 2008;54:344-352.
- <sup>216</sup> Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. "Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis". Cancer 2001; 91:66-73.
- <sup>217</sup> Boorjian Sa, Thompson RH, Siddiqui S, et al. "Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era". J Urol. 2007. 178:864-870.

- <sup>218</sup> Zwergel Y, Lehmann J, Wullich B, et al. "Lymph node positive prostate cancer: long-term survival data after radical prostatectomy". J Urol. 2004; 171:1128-1131.
- <sup>219</sup> Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G et al, "Eastern Cooperative Oncology study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy". Lancet Oncol. 2006;7:472-479.
- <sup>220</sup> Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. "Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy". JAMA. 1999; 281: 1591-1597.
- <sup>221</sup> Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. "Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy". JAMA. 2005; 294: 433-439.
- <sup>222</sup> Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. "Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients". J Urol. 2002; 167: 528-534.
- <sup>223</sup> Amling CL, Bergstralh E J, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. "Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?". J Urol; 2001. 165: 1146-1151.
- <sup>224</sup> Gretzer MB, Trock BJ, Han M, Walsh PC. "A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology criteria". J Urol. 2002; 168: 1419-1422.

- 
- <sup>225</sup> Kuban DA, Thames HD, Shipley WU. "Defining recurrence after radiation for prostate cancer". J Urol. 2005; 173: 1871-1878.
- <sup>226</sup> Presti JC Jr, Shinohara K, Bacchetti P, Tigrani V, Bhargava V. "Positive fraction of systematic biopsies predicts risk of relapse after radical prostatectomy". Urology. 1998; 52: 1079-1084.
- <sup>227</sup> Freedland SJ, Wieder JA, Jack GS, Dorey F, deKernion JB, Aronson W. J. "Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score". J Urol. 2002; 168: 110-115.
- <sup>228</sup> Moul JW, Connelly RR, Lubeck DP, Bauer JJ, Sun L, Flanders SC, et al. "Predicting risk of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy with the Center for Prostate Disease Research and Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor databases". J Urol. 2001; 166: 1322-1327.
- <sup>229</sup> Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF. "Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period". J Urol. 1999; 161: 163-168.
- <sup>230</sup> Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. "Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen". Urology. 2003; 61: 365-369.
- <sup>231</sup> Djavan B, Sesterhann I, Hruby S, et al. "Benign prostatic glands in the surgical margin of radical retropubic prostatectomies: redefinig PSA nadir". J. Urol. 2000; A624.
- <sup>232</sup> Shah R, Bassily N, Wei J, Mucci NR, Monie JE, Sanda MG, et al. "Benign prostatic glands at surgical margins of radical prostatectomy specimens: frequency and associated risk factors". Urology. 2000; 56:721-725.

<sup>233</sup> Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H et al. "Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition". J Clin Oncol. 2006; 24: 3973-3978.

<sup>234</sup> Carroll P, Albertsen PC, Greene K, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, et al. "Prostate-specific antigen best practice statement: 2009 update". <http://www.auanet.org/content/media/psa09.pdf>.

<sup>235</sup> Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. "Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy". JAMA. 1999; 281:1591-7.

<sup>236</sup> Catalona WJ, Smith DS. "Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results". J Urol. 1998; 160:2428-34.

<sup>237</sup> Lerner SE, Blute ML, Zincke H. "Risk factors for progression in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy". Semin Urol Oncol. 1996; 14: 12-21.

<sup>238</sup> Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. "Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: the Johns Hopkins experience after 10 years". Urol Clin North Am. 1993; 20:713-725.

<sup>239</sup> Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, et al. "Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy". In J Radit Oncol Biol Phys. 1997; 37: 1043-1052.

<sup>240</sup> Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al. "Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control." Urol Clin North Am. 1997. 24:395-406.

- <sup>241</sup> Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al. "Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up". Am J Surg Pathol. 1996; 20: 286-292.
- <sup>242</sup> Wieder JA, Soloway MS. "Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer". J.Urol. 1998. 160:299-315.
- <sup>243</sup> Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Dotan ZA, DiBlasio CJ, et al. "Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy". J Clin Oncol. 2005; 23: 7005-12.
- <sup>244</sup> Walz J, Chun FK, Klein EA, Reuther A, Saad F, Graefen M, et al. "Nomogram predicting the probability of early recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer". J Urol 2009;181:601–7.
- <sup>245</sup> Suardi N, Reuther CR, Walz J, Kodama K, Gibbons RP, Correa R, et al. "A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy". Cancer 2008; 112: 1254-63.
- <sup>246</sup> <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>
- <sup>247</sup> <http://www.cpdr.org/programs/database/preop.html>
- <sup>248</sup> <http://www.cpdr.org/programs/database/postop.html>
- <sup>249</sup> <http://www.prostatecalculator.org/>
- <sup>250</sup> Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry Ca, et al. "The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen". Int J Radiat Oncol Phys. 1995; 32:317-323.



- <sup>251</sup> Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, et al. "The use of radiotherapy of patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy". J Urol. 1996;156:1725-1729.
- <sup>252</sup> Forman JD, Meetze K, Pontes E, et al. "Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level". J Urol. 1997; 158:1436-1439.
- <sup>253</sup> Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. "Predicting outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy". J Clin Oncol. 2007; 25:2035-2041.
- <sup>254</sup> Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. "Early versus delayed hormonal therapy prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy". J Urol. 2004; 171:1141-1147.
- <sup>255</sup> Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. "Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study". J Urol. 2008; 179:1830-1837.
- <sup>256</sup> Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, Carducci MA, Partin AW, Eisenberger MA, et al. "The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy". J Urol; 179:156-161.
- <sup>257</sup> Walsh PC, Donker P " Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention". J.Urol. 1982; 128:492-497.
- <sup>258</sup> Aguayo Canela M. Cómo hacer una regresión logística con SPSS® "paso a paso". (I). Docuweb Fabis. En [http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/Regres\\_log\\_1r.pdf](http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/Regres_log_1r.pdf)

- <sup>259</sup> Aguayo Canela M, Lora Mongue e, “Cómo hacer una regresión logística binaria “paso a paso” (II): análisis multivariante. Docuweb Fabis. En [http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/regresion\\_logistica\\_2r.pdf](http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/regresion_logistica_2r.pdf)
- <sup>260</sup> Borque Fernando A, Sanz G, Esteban LM, Gil Sanz M<sup>a</sup>J, Gil Martínez P, García de Jalón A, et al. “Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata”. Arch.Esp.Urol. 2006;59:989-1000.
- <sup>261</sup> Kattan W, Eastham J, Stapleton A, Wheeler T, Scardino P “A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer” Journal of the National Cancer Institute 1998; 90:766-771
- <sup>262</sup> Stephenson A, Scardino P, Eastham J, Bianco F, Dotan Z, Fearn P, Kattan M. “ Preoperative Nomogram Predicting the 10 Year probability of Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy” Journal of the National Cancer Institute 2006; 98:715-717
- <sup>263</sup> Kattan M, Wheeler T, Scardino P “Postoperative Nomogram for Disease Recurrence After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer” J Clin Oncol. 1999; 17: 1499-1507
- <sup>264</sup> Kvåle R, Møller B, Wahlqvist R, Fosså SD, Berner A, Busch C, Kyrдалen AE, Svindland A, Viset T, Halvorsen OJ. “Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study”. BJU Int. 2009; 103:1647-54.
- <sup>265</sup> Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. “Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer” J Urol. 2001; 166:104-109

- <sup>266</sup> Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. "Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years". *Urology*. 2008; 72:177-182
- <sup>267</sup> Köksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kiliçaslan I, Tunç M. "Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens". *Eur Urol*. 2000; 37: 670-674.
- <sup>268</sup> Montesino Semper M, Jiménez Aristu J, Repáraz Romero B, Ruiz Ramo M, Villanueva Pérez I, Hualde Alfaro A et al. "Correlation between Gleason score on prostate biopsies diagnostic of adenocarcinoma and radical prostatectomy specimens". *Arch Esp Urol*. 2004; 57:519-523.
- <sup>269</sup> Rodríguez Faba O, Fernández Gómez JM, Guate Ortiz JL, Martín Benito JL, Pérez García FJ, García Rodríguez J et al. "Assessment of the Gleason score in biopsies and specimens of radical prostatectomy". *Arch Esp Urol*. 2003; 56:781-784
- <sup>270</sup> Algaba Arrea F, Chivite de León A, Santaularia Segura JM, Oliver Samper A. "Evidence of the radical prostatectomy Gleason score in the biopsy Gleason score". *Actas Urol Esp*. 2004; 28:21-26.
- <sup>271</sup> King CR, McNeal JE, Gill H, Presti JC Jr . "Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59:386-391
- <sup>272</sup> San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. "Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy". *J Urol*. 2003; 169:136-140.
- <sup>273</sup> Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Cookson MS. "Prediction of tumour volume and pathological stage in radical prostatectomy specimens is

not improved by taking more prostate needle-biopsy cores". BJU Int. 2001; 88:722-726.

<sup>274</sup> Herranz Amo F, Jara Rascón J, Cancho Gil MJ, Tabares Jiménez J, Molina Escudero R, Hernández Fernández C "Efectividad en el diagnostico de cáncer de próstata de dos esquemas de biopsia prostática transrectal ecodirigida. Estudio aleatorizado" Arch. Esp. Urol. 2010; 63: 107-116

<sup>275</sup> Epstein J, Walsh P, Carmichael M, Brendler C "Pathologic and Clinical Findings to predict tumor extent of nonpalpable prostate cancer" JAMA 1994; 271:368-374

<sup>276</sup> Partin AW, Kattan M, Subong E, Walsh P, Wojno K, Oesterling J, Scardino P, Pearson J "Combination of prostate Specific Antigen, Clinical Stage, and Gleason Score to Predict Pathological Stage of localized prostate cancer" JAMA 1997; 277:1445-1451

<sup>277</sup> Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. "Biochemical (Prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer" J. Urol 2003; 169:517-523.

<sup>278</sup> Simmons M, Stephenson A, Klein E. "Natural History of biochemical recurrence after radical prostatectomy: Risk assessment for secondary therapy" Eur. Urol 2007; 51:1175-1184.

<sup>279</sup> Radwan M, Yan Y, Luly R, et al. "Prostate specific antigen density predicts adverse pathology and increased risk of biochemical failure" Urology 2007; 69:1121-1127

<sup>280</sup> Freedland J, Wieder J, Jack G, Dorey J, Dekernion J, Aronson W "Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a

novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score” J.Urol. 2002; 169:110-115.

<sup>281</sup> Freedland J, Kane J, Presti C, et al. “Comparison of preoperative prostate specific antigen density and prostate specific antigen for predicting recurrence after radical prostatectomy” J. Urol 2003;169:969-973

<sup>282</sup> Kotb A, Elabbady A “Prognostic factors for the development of biochemical recurrence after radical prostatectomy” Prostate Cancer 2011 ; 2011:1-6

<sup>283</sup> Freedland J, Partin W, Epstein J, Walsh PC “Biochemical failure after radical prostatectomy in men with pathologic organ-confined disease: T2a vs T2b” Cancer 2004; 100:1646-1649

<sup>284</sup> A, Koch M, Bihle R, Gardner T, Cheng L “Is it necessary to separate clinical stage T1c from T2 prostate adenocarcinoma?”BJU Int. 2005; 96:777-780

<sup>285</sup> Sakr W, Tefilli M, Grignon D, et al “Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease- free survival” Urology 2000; 56:730-734

<sup>286</sup> Eastham J, Kuroiwa K, Ohori M “Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens” Urology 2007; 70:965-969

<sup>287</sup> Stephenson A, Wood D, Kattan M, Klein E, Scardino P, Eastham J, Carver B. “Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy” J. Urol 2009; 182:1357-1363

<sup>288</sup> Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, Zagaja Eggener S “Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence” J.Urol 2009;182:139-144

<sup>289</sup> Saeter T, Sorlien , Viset T, Lydersen S, Anglesen A “Are positive surgical margins in radical prostatectomy specimens an independent prognostic marker?” Scandinavian J. Urol and Neph 2008; 42:514-521

<sup>290</sup> Henson D, Hutter V, Farrow G “Practice protocol for the examination for specimens removed from patients with carcinoma of the prostate gland” Arch of Pathology and Lab. Medicine 1994; 118: 779-783

<sup>291</sup> Palisaar R, Graefen M, Karakiewicz P, Hammerer P, Huland E, Haese A, Fernandez S, Erbersdobler A, Henke R, Huland H. “Assessment of clinical and pathologic characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ confined prostate cancer” Eur. Urol. 2002; 41: 155-161

<sup>292</sup> Herranz Amo, F, Díez Cordero JM, Verdú Tartajo F, Castaño González I, Moralejo Gárate M, Martínez Salamanca JI, Cabello Benavente R, Monzó JI. “Evolución de las características clínicas ecográficas y patológicas de los pacientes con indicación de ecografía transrectal y biopsia de próstata entre 1994 y 2003” Actas Esp.Urol. 29:55. 2005.